

**Univerzita Karlova v Praze  
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

## **DISERTAČNÍ PRÁCE**

**Zuzana Kokrdová**

**2013**

**Univerzita Karlova v Praze  
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

**Doktorský studijní program  
gynekologie a porodnictví**

## **Změny lipidového metabolismu v souvislosti s graviditou**

### **Changes of lipid metabolism caused by pregnancy**

**MUDr. Zuzana Kokrdová**

**Školitel: doc. MUDr. Milan Košťál, CSc.**

Hradec Králové 2013

Obhajoba dne: 29.4.2013

## **Prohlášení autora**

### **Prohlášení:**

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze své práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

**Hradec Králové 20.03.2013**

#### Poděkování:

Děkuji všem pacientkám za jejich ochotu a spolupráci při odběrech, paní doktorce Čermákové za statistické zpracování, panu docentovi Košťálovi a panu profesorovi Donátovi za cenné rady a připomínky k práci. Sestře Janě Drkulové děkuji za odběry krve u jednotlivých pacientek a své rodině za podporu.

# Obsah

<b>POUŽITÉ ZKRATKY:</b>	<b>9</b>
<b>1. ÚVOD DO PROBLEMATIKY</b>	<b>12</b>
<b>2. PATOGENEZE ATEROSKLEROTICKÉHO PROCESU</b>	<b>17</b>
2.1. Zvýšená expozice chemickým a biologickým patogenům	17
2.1.1. Arteriální hypertenze	17
2.1.2. Hyperlipoproteinémie	18
2.1.3. Hyperhomocysteinémie	18
2.1.4. Imunokomplexy	19
2.1.5. Infekce	19
2.2. Endoteliální dysfunkce a léze	20
2.3. Vznik pěnových buněk z monocytů a formace aterosklerotického plátu	20
2.4. Destabilizace plátu: fisurace a ruptura, manifestace klinické ICHS, CMP, ICHDK	21
<b>3. RIZIKOVÉ FAKTORY ATEROSKLERÓZY</b>	<b>24</b>
3.1. Neovlivnitelné rizikové faktory aterosklerózy	24
3.2. Ovlivnitelné rizikové faktory aterosklerózy	24
3.2.1. Kouření	24
3.2.2. Tepenná hypertenze	24
3.2.3. Dyslipidémie (DLP)	25
3.2.3.1. Triacylglyceroly	25
3.2.3.2. Cholesterol	26
3.2.3.3. Lipoproteiny	26
3.2.3.3.1. Chylomikrony	27
3.2.3.3.2. Lipoproteiny o velmi nízké hustotě (VLDL)	28
3.2.3.3.3. Lipoproteiny o nízké hustotě (LDL)	28
3.2.3.3.4. Lipoproteiny o vysoké hustotě (HDL)	29
3.2.3.3.5. Lipoprotein (a)- Lp(a)	30
3.2.4. Inzulínová rezistence (IR)	32
3.2.5. Obezita	33
3.2.5.1. Metabolický syndrom (MS)	34
3.2.5.2. Syndrom polycystických ovarií (PCOS)	39
3.2.5.2.1. Diagnostická kritéria PCOS	40
3.2.5.2.2. Ultrazvukový nálezn u PCOS	41

3.2.5.2.3. Klinické příznaky PCOS .....	42
3.2.5.2.4. Laboratorní aspekty PCOS.....	43
3.2.5.2.5. Internistické aspekty PCOS – tzv. pozdní důsledky onemocnění .....	44
3.2.6. Diabetes mellitus 1. a 2. typu .....	45
3.2.7. Hyperfibrinogenémie .....	46
3.2.8. Hyperhomocysteinémie .....	46
3.2.9. Nedostatek pohybu .....	46
3.2.10. Faktory výživy.....	46
3.2.10.1. Mastné kyseliny.....	47
3.2.10.2. Prooxidačně a antioxidačně působící látky .....	48
3.2.11. Psychologické faktory.....	49
<b>4. ZMĚNY LIPIDOVÉHO METABOLIZMU V SOUVISLOSTI S TĚHOTENSTVÍM .....</b>	<b>50</b>
4.1. Změny metabolismu v těhotenství obecně.....	50
4.1.1. Změny lipidového metabolismu v časném těhotenství .....	50
4.1.2. Změny lipidového metabolismu v druhé polovině těhotenství .....	50
4.2. Změny plazmatických hladin lipidů a lipoproteinů v těhotenství .....	51
4.2.1. Změny plazmatické hladiny triacylglycerolů v průběhu těhotenství.....	51
4.2.1.1. Hladiny triacylglycerolů (Tg) a riziko preeklampsie .....	52
4.2.2. Změny plazmatické hladiny cholesterolu v průběhu těhotenství.....	53
4.2.3. Změny plazmatické hladiny LDL-cholesterolu v průběhu těhotenství.....	54
4.2.4. Změny plazmatické hladiny HDL-cholesterolu v průběhu těhotenství.....	56
4.2.5. Změny plazmatické hladiny apoproteinu A-I (apo A-I) v průběhu těhotenství.....	57
4.2.6. Změny plazmatické hladiny apoproteinu B (apo B) v průběhu těhotenství.....	58
4.2.7. Změny plazmatické hladiny lipoproteinu(a) (Lp(a)) v průběhu těhotenství.....	59
4.3. Těhotenstvím indukovaná hyperlipidémie .....	60
4.4. Vztah mezi paritou a hladinami lipidů a lipoproteinů .....	62
4.5. ICHS u žen ve fertilním věku.....	64
<b>5. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE .....</b>	<b>67</b>
<b>6. SOUBOR NEMOCNÝCH, STATISTICKÁ ANALÝZA .....</b>	<b>68</b>

6.1.	Vyšetřovaný soubor .....	68
6.2.	Krevní odběry a antropometrická měření .....	70
6.3.	Stanovení lipidů a lipoproteinů .....	71
6.4.	Statistická analýza:.....	72
<b>7.</b>	<b>VLASTNÍ VÝSLEDKY .....</b>	<b>73</b>
7.1.	Parametry souboru zdravých těhotných žen .....	73
7.2.	Parametry souboru těhotných žen s gestačním diabetem mellitem (GDM).....	74
7.3.	Parametry souboru těhotných žen s DM 1. typu .....	75
7.4.	Parametry souboru těhotných žen s metabolickým syndromem .....	76
7.5.	Porovnání základních parametrů jednotlivých souborů těhotných žen.....	78
7.6.	Koncentrace lipidů a lipoproteinů v jednotlivých skupinách těhotných žen .....	79
7.6.1.	Dynamika změn celkového cholesterolu (T-Ch) v jednotlivých skupinách těhotných žen - porovnání.....	84
7.6.2.	Dynamika změn triacylglycerolů (Tg) v jednotlivých skupinách těhotných žen - porovnání.....	85
7.6.3.	Dynamika změn LDL-cholesterolu (LDL-Ch) v jednotlivých skupinách těhotných žen - porovnání.....	87
7.6.3.1.	Porovnání celkového cholesterolu (T-Ch), triacylglycerolů (Tg) i LDL-cholesterolu (LDL-Ch) ve skupinách těhotných žen. ....	88
7.6.4.	Dynamika změn HDL-cholesterolu (HDL-Ch) v jednotlivých skupinách těhotných žen - porovnání.....	88
7.7.	Kazuistiky s hodnotami některé složky lipidogramu přesahující fyziologická rozmezí .....	91
7.7.1.	Suprafyziologický vzestup celkového cholesterolu .....	91
7.7.2.	Suprafyziologický vzestup triacylglycerolů (Tg).....	92
7.7.3.	Pokles HDL-cholesterolu pod 5. percentil ve 3. trimestru těhotenství.....	93
7.8.	Koncentrace apolipoproteinů A-I, B a lipoproteinu(a) u jednotlivých skupin těhotných žen ½ roku po porodu a srovnání s netěhotnými kontrolami .....	95
<b>8.</b>	<b>DISKUZE .....</b>	<b>101</b>
<b>9.</b>	<b>ZÁVĚRY .....</b>	<b>113</b>
	<b>SEZNAM OBRÁZKŮ .....</b>	<b>114</b>
	<b>SEZNAM GRAFŮ .....</b>	<b>115</b>
	<b>SEZNAM TABULEK .....</b>	<b>117</b>

<b>POUŽITÁ LITERATURA.....</b>	<b>119</b>
<b>PŘÍLOHY .....</b>	<b>129</b>
1. Ovlivnění hladin krevní tuků některými onemocněními a stavy .....	129
2. Vliv léků na hladiny krevních tuků .....	130
2.1. Vliv kortikoidů a imunosupresiv na hladiny krevních tuků.....	130
2.2. Vliv antihypertenziv na hladiny krevních tuků .....	130
2.3. Vliv estrogenů a gestagenů na hladiny krevních tuků .....	130
3. Laboratorní stanovení parametrů lipidového metabolismu .....	132
3.1. Stanovení celkového cholesterolu (T-Ch) .....	133
3.2. Stanovení LDL-cholesterolu (LDL-Ch) .....	133
3.2.1. Nepřímé stanovení LDL-cholesterolu (LDL-Ch) .....	133
3.2.2. Přímé stanovení LDL-cholesterolu (LDL-Ch) .....	134
3.3. Stanovení HDL-cholesterolu (HDL-Ch) .....	134
3.4. Stanovení triacylglycerolů (Tg) .....	135
3.5. Stanovení apolipoproteinu B (apo B).....	135
3.6. Stanovení apolipoproteinu A-I (apo A-I) .....	136
3.7. Stanovení lipoproteinu(a), Lp(a) .....	137
3.8. Odvozené parametry lipidového metabolismu.....	137
3.8.1. Aterogenní index .....	137
3.8.2. Non-HDL-cholesterol.....	138
3.8.3. Poměr apoB/apo A-I.....	138
4. Kritéria positivity o-GTT se 75g glukózy dle ČDS.....	139
4.1. Rozdělení těhotných žen do 3 skupin podle rizika gestačního diabetu mellitu (GDM) .....	139



## Použité zkratky:

ADA.....	American Diabetes Association, Americká diabetická asociace
AGE.....	advanced glycation end-products, pokročilé produkty glykace
apo A-I.....	apolipoprotein A-I
apo B.....	apolipoprotein B
ALP .....	alkalická fosfatáza
ALT .....	alaninaminotransferáza
ATP.....	adenosintrifosfát
AST .....	aspartátaminotransferáza
CETP.....	cholesterol-ester-transfer protein
CMP .....	cévní mozková příhoda
CPA .....	cyproteronacetát
COC .....	kombinovaná perorální kontracepce
CSII .....	kontinuální subkutánní infuze inzulínu
ČDS.....	Česká diabetologická společnost
ČIA .....	Český institut pro akreditaci
ČIMS .....	Český institut metabolického syndromu
DHA.....	dekosahexaenová kyselina
DHEA .....	dehydroepiandrosteron
DHEAS.....	dehydroepiandrosteron sulfát
DHT.....	dihydrotestosteron
DLP .....	dyslipidémie
DM.....	diabetes mellitus
DNG .....	dienogest
DSG .....	desogestrel
DRSP .....	drospirenon
EE .....	ethinylestradiol
EBCT.....	počítačová tomografie elektronovým paprskem
EPA .....	eikosapentaenová kyselina
ESHRE.....	European Society of Human Reproduction and Embryology
FSH .....	folikulostimulační hormon
GLUT-3.....	glukózový transportér

GMT .....	gamaglutamyltransferáza
GSD .....	gestoden
Gy .....	gray, jednotka absorbované dávky záření v soustavě SI
HDL .....	high density lipoprotein, lipoprotein o vysoké hustotě
HL .....	hepatální lipáza
hPL .....	placentární laktogen
hsp .....	heat shock protein
hsp 60 .....	heat shock protein 60
ICHDK .....	ischemická choroba dolních končetin
ICHS .....	ischemická choroba srdeční
IDL .....	intermediate density lipoprotein, lipoprotein o intermediární hustotě
IFCC .....	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
IIT .....	intenzifikovaná inzulinová terapie
IL-6 .....	interleukin 6
IMP .....	intermediární částice, chylomikronový zbytek
IM .....	infarkt myokardu
IR .....	inzulinová rezistence
ICP .....	intrahepatální cholestáza těhotných
ISA .....	vnitřní sympatomimetická aktivita
IUGR .....	intrauterinní růstová retardace
KVO .....	kardiovaskulární onemocnění
LCAT .....	lecitin-cholesterol-acyltransferáza
LDL .....	low density lipoprotein, lipoprotein o nízké hustotě
LH .....	luteinizační hormon
LNG .....	levonorgestrel
Lp(a) .....	lipoprotein(a)
LPL .....	lipoproteinová lipáza
LYN .....	lynestrenol
MS .....	metabolický syndrom
NASH .....	nealkoholická steatohepatitida
NCEP III .....	Národní vzdělávací cholesterolový program
NES .....	norethisteron

NGM .....	norgestimát
NIH .....	National Institutes of Health
NICHD .....	National Institute of Child Health and Human Development
NO (EDRF) .....	oxid dusnatý (endothelium – derived relaxing factor)
NOS .....	NO syntáza
o-GTT .....	orální glukozotoleranční test
PAD .....	perorální antidiabetikum
PAI-1 .....	inhibitor aktivátoru plazminogenu typ 1
PCOS .....	syndrom polycystickým ovarií
PDGF .....	destičkový růstový faktor (platelet derived growth factor)
PGI2 .....	prostacyklin
PGT .....	porucha glukózové tolerance
PKN, a.s. ....	Pardubická krajská nemocnice, a.s.
PTCA .....	perkutánní transluminální angioplastika
PRL .....	prolaktin
RF .....	rizikový faktor
RR .....	relativní riziko
Sv .....	Sievert, jednotka dávkového ekvivalentu ionizujícího záření
Tg .....	triacylglyceroly
TNF $\alpha$ .....	tumor necrosis faktor $\alpha$
TPA .....	aktivátor tkáňového tromboplastinu
TSH .....	thyreotropin
TXA2 .....	tromboxan A2
T3 .....	trijódtyronin
T-Ch .....	celkový cholesterol
ÚZIS .....	Ústav zdravotnických informací a statistiky
VLDL .....	very low density lipoprotein, lipoprotein o velmi nízké hustotě
VMK .....	volné mastné kyseliny
WHR .....	waist-to-hip ratio, poměr pas-boky

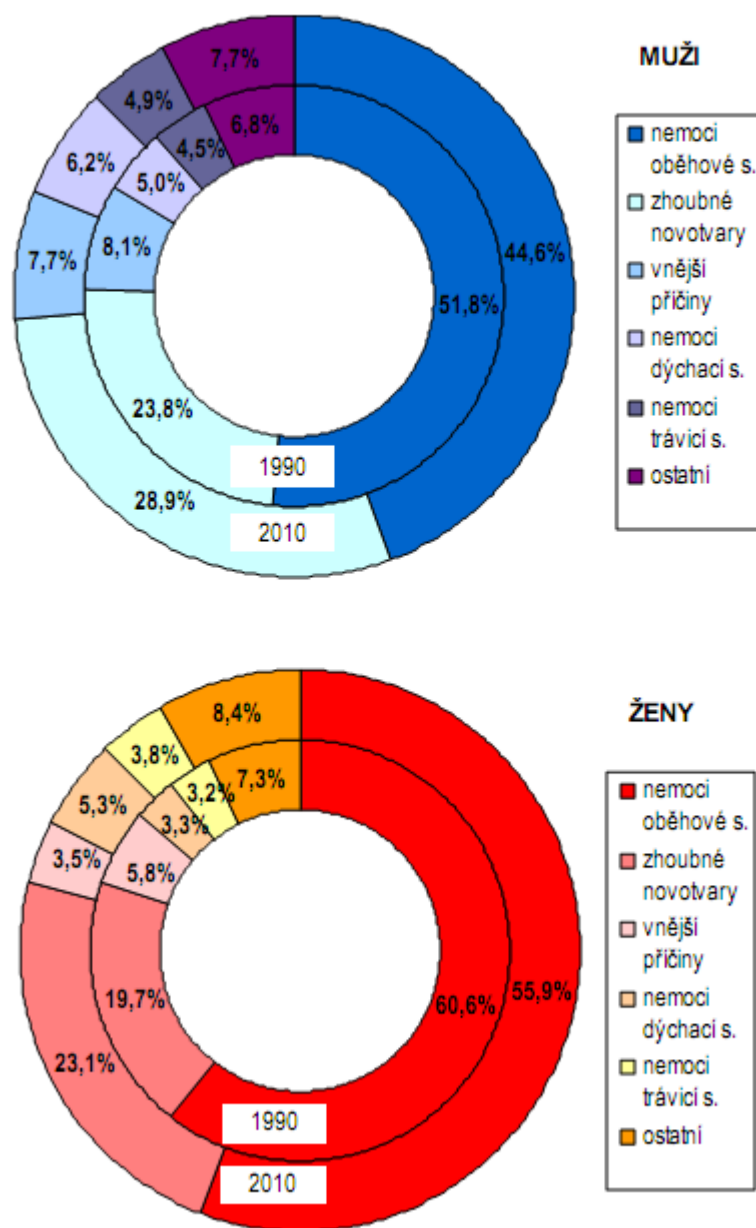
# 1. Úvod do problematiky

Převažující příčinou úmrtí v civilizovaných zemích jsou orgánové komplikace aterosklerózy, ischemická choroba srdeční, mozkové cévní příhody a ischemická choroba dolních končetin [3,93,103,105]. V roce 1993 zemřelo v České republice na kardiovaskulární onemocnění včetně cévních onemocnění mozku celkem 65 986 osob, tj. 55,8% z celkového počtu zemřelých (údaj ÚZIS) [14]. V roce 2010 se nemoci oběhové soustavy podílely na počtu úmrtí 50,2%, když na tuto diagnózu zemřelo 53 590 osob (údaj ÚZIS). Právě předčasný výskyt orgánových komplikací aterosklerózy již ve středním věku byl dříve typický nejen pro Československo, ale pro většinu zemí bývalého komunistického bloku, z ostatních evropských zemí pak pro Finsko a Skotsko [3,93]. I když se zastoupení kardiovaskulárních chorob na celkové úmrtnosti v České republice od počátku osmdesátých let dlouhodobě snižuje [93], i nadále dosahuje více než 50% [14].

Z hlediska pohlaví existují rozdíly ve struktuře zemřelých dle příčin smrti. U žen, ve srovnání s muži, jsou výrazně častěji zastoupeny nemoci oběhové soustavy, rozdíl činil v roce 2010 11,3% (údaj ÚZIS). Strukturu zemřelých podle příčin smrti u mužů a žen České republiky v roce 2010 uvádí obrázek č. 1 (údaj ÚZIS).

Ateroskleróza a její komplikace postihuje muže i ženy, i když zejména u žen v premenopauzálním věku je výskyt tohoto onemocnění významně nižší než u mužů. Ischemická choroba srdeční postihuje ženy ve vyšším věku než muže, ale prognóza tohoto onemocnění je u žen horší, zejména úmrtnost na toto onemocnění je u žen vyšší než úmrtnost mužů stejného věku. Posun kardiovaskulárních úmrtí u žen do vyšších věkových skupin se vysvětluje ochranným působením ženských pohlavních hormonů na oběhový aparát během fertilního období života ženy (ÚZIS).

### Struktura zemřelých podle příčin v letech 1990 a 2010



Obrázek č. 1 – Struktura zemřelých podle příčin smrti u mužů a žen, ČR 1990 a 2010 (zdroj ÚZIS)

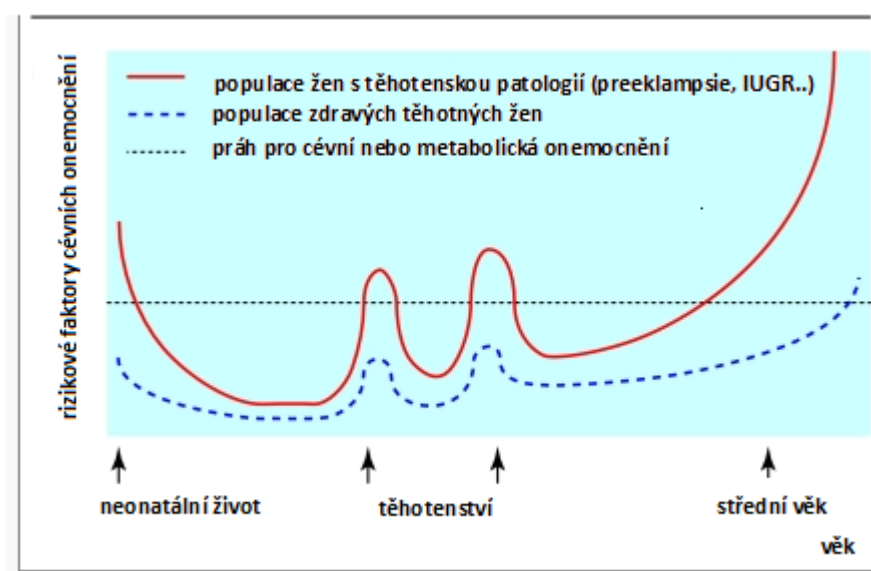
V prevenci kardiovaskulárních onemocnění je nejobtížnější identifikace jedinců se zvýšeným rizikem. Včasným zavedením opatření, jako je změna životního stylu i farmakoterapie, by bylo možné přinejmenším oddálit výskyt těchto onemocnění v rizikové populaci.

Existuje již mnoho důkazů o tom, že nízká porodní hmotnost jedince ovlivňuje jeho nebo její následné riziko ICHS [9,34,92]. Týmem profesora Barkera byla definována hypotéza (Barkerova hypotéza). Ta uvádí, že fetální podvýživa ve střední a pozdní gestaci (vedoucí k nízké porodní hmotnosti) provázená urychleným hmotnostním přírůstkem v dětství, predisponuje jedince k rozvoji kardiovaskulárního onemocnění v dospělosti [9]. Východiskem se autorovi staly rozsáhlé epidemiologické studie ve Velké Británii po první světové válce, kde chudoba a nízká socio-ekonomicko-kulturní úroveň v průmyslových oblastech vedly k vysoké perinatální a novorozenecké úmrtnosti. Vláda Velké Británie reagovala vysláním vyškolených porodních asistentek do vybraných regionů (Hertfordshire 1911-1930), které kromě vzdělávání rodiček v perinatální péči zaznamenávaly porodní hmotnost a délku novorozenců spolu s dalšími údaji jako byl obvod hlavy, břicha a hrudníku. Tyto záznamy se o 70-80 let později staly podkladem pro retrospektivní analýzu. Barker na základě svým výzkumů přepokládá, že intrauterinní podvýživa vede k dlouhodobým morfologickým a metabolickým defektům a mluví o prenatálním „programmingu“ [34]. Existuje několik biologických mechanismů, kterými je tato skutečnost vysvětlována. Jedním z nich je nedostatek svalové tkáně u růstově retardovaných dětí. Klíčovým obdobím pro růst svalové tkáně in utero je období kolem 30. týdne těhotenství. Po porodu již nedochází tolik ke zmnožení buněk a tyto děti při rychlém hmotnostním přírůstku v dětství získávají více tukové tkáně než svalové hmoty. Takto je vysvětlován vznik inzulinové rezistence u růstově retardovaných jedinců. Podobně redukovaný počet nefronů u těchto dětí vede k vývoji hypertenze v pozdějším životě. Malý obvod břicha těchto dětí (měření, které odráží sníženou velikost jater) ukazuje na změny jaterních funkcí, které vedou k vyšším hladinám celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a fibrinogenu [9]. Dyslipidémie patří mezi velké rizikové faktory ICHS [105].

Teprve v posledních letech je v odborné literatuře více pozornosti věnováno vztahu mezi komplikacemi těhotenství (intrauterinní růstová retardace plodu, preeklampsie, gestační diabetes a předčasný porod) a rizikem kardiovaskulárního

onemocnění matky v jejím v pozdějším životě [88,92,116,102].

I ve fyziologickém těhotenství se vyvíjí určitý stupeň inzulínové rezistence, hyperlipidémie a stoupají hladiny některých koagulačních faktorů [10], což bývá označováno jako přechodná exkurze do metabolického syndromu [88].



Obrázek č. 2 – Rizikové faktory cévních onemocnění identifikovatelné během těhotenství [88]

Fyziologické těhotenství je provázeno rovněž aktivací imunitního systému matky projevující se mimo jiné zvýšením proteinů akutní fáze (nadhraniční hladiny CRP) a zvýšením počtu bílých krvinek [10]. Průkazy infiltrace myometria během porodu leukocyty je jen dalším důkazem toho, že porod je zánětlivý proces [102]. Tyto reakce jsou dále zvýrazněny u patologických těhotenství jako např. u preeklampsie [107] a u předčasného porodu [16,102]. V netěhotném stavu je zvýšení C-reaktivního proteinu (CRP), interleukinu 6 (IL-6) a zvýšení počtu bílých krvinek považováno za další nezávislý faktor zvyšující riziko kardiovaskulárního onemocnění a diabetu [3,105].

Všechny tyto metabolické změny provázející těhotenství jsou buď přímým nebo nepřímým důsledkem hormonálních změn. Na těhotenství může být proto nahlíženo jako na „zátěžový test“, který v mateřském organismu prověří metabolismus cukrů, tuků i kardiovaskulární systém. Patologický průběh těhotenství je, na základě výše

uvedených skutečností, stále více spojován s metabolickými a cévními komplikacemi v pozdějším životě ženy [88].

Zvýšení inzulínové rezistence dosahuje v těhotenství vrcholu mezi 24. - 28. týdnem. Gestační diabetes mellitus (GDM), který se vyvíjí v těhotenství u 3-4% těhotných žen a mizí po porodu, představuje riziko vývoje DM 2. typu v pozdějším životě. Nabízí se otázka, zda může „suprafyziologický vzestup“ krevních tuků ve 3. trimestru těhotenství, podobně jako patologické o-GTT, predikovat vývoj dyslipidémie v pozdějším věku ženy.

V této disertační práci byly zkoumány změny v hladinách krevních tuků u zdravých těhotných žen i u rizikových skupin těhotných, tj. u žen s gestačním diabetem mellitem, u žen s DM 1. typu a u žen s metabolickým syndromem. Ženy jsme sledovali v průběhu jejich těhotenství a dále v období dvou let po porodu.



## 2. Patogeneze aterosklerotického procesu

Aterosklerotický proces lze rozdělit do čtyř stádií, která uvádí tabulka č. 1:

Tabulka č. 1 – Stádia aterosklerotického procesu [3]

Zvýšená expozice chemickým a biologickým patogenům
Endoteliální dysfunkce a léze
Vznik pěnových buněk z monocytů a makrofágů a formace aterosklerotického plátu
Destabilizace plátu: fisurace a ruptura, manifestace klinické ICHS, CMP, ICHDK

### 2.1. Zvýšená expozice chemickým a biologickým patogenům

K iniciálnímu poškození endotelií přispívá řada faktorů, které jsou souborně uvedeny v tabulce č. 2.

Tabulka č. 2 – Faktory vedoucí k poškození endotelu [3]

Mechanické faktory	arteriální hypertenze turbulentní proudění v tepně poškození při perkutánní angioplastice (PTCA)
Chemické faktory	hyperlipoproteinémie (zejména hypercholesterolémie) hyperglykémie (diabetes mellitus) hyperhomocysteinémie kouření cytostatika
Infiltrace endotelu	imunokomplexy
Fyzikální faktory	ionizující záření
Biologické faktory	stárnutí <i>Cytomegalovirus</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Helicobacter pylori</i>

#### 2.1.1. Arteriální hypertenze

Endotel je největším endokrinním orgánem lidského organismu, jeho celková hmotnost se pohybuje okolo 1,5 - 3 kg. Tvoří souvislou pokrývku vnitřního povrchu cév a zajišťuje tak nesmáčivý a netrombogenní povrch, kontroluje napětí cévní stěny

a tedy i průtok krve, ovlivňuje procesy koagulace a fibrinolýzy i reparační pochody [108]. Při arteriální hypertenzi jde o mechanické poškození endotelu cévní stěny [3]. Spolu s dalšími stimuly (hypercholesterolémie, diabetes, kouření) dochází ke zvýšení oxidativního stresu s nadbytečnou tvorbou oxidových aniontů, které předčasně degradují oxid dusnatý (NO, EDRF) spolu s útlumem aktivity NO syntázy (NOS) [108].

### **2.1.2. Hyperlipoproteinémie**

K iniciálnímu poškození endotelií přispívají zejména vyšší hladiny lipoproteinů o nízké densitě (LDL) [97,105]. LDL částice ale samy o sobě nejsou aterogenní. Stávají se aterogenními až po své modifikaci glykací nebo oxidací. Oba procesy se navzájem kombinují, hovoří se o glykooxidaci [70,75]. Modifikované LDL částice nejsou rozpoznány LDL-receptory a nemohou být odstraňovány z oběhu [75].

Na rozdíl od glykace probíhá oxidace LDL hlavně v cévní stěně a nikoliv v plazmě, kde jí brání vysoká koncentrace antioxidantů. Největší aterogenní potenciál mají malé denzní LDL, které díky své velikosti nejsnáze pronikají endotelem a jsou nejvíce náchylné k oxidaci. Zvýšený podíl malých denzních LDL mají zejména osoby s metabolickým syndromem [48,75], jejichž podíl v populaci v posledních letech dramaticky stoupá [97]. Ještě větší nebezpečí představují u diabetiků pokročilé produkty glykace (AGE) [3,97]. Kovalentní vazba takto změněných proteinů (např. LDL) na cévní stěnu má pravděpodobně velký význam pro rozvoj aterosklerózy u diabetiků [3,75,97,105].

### **2.1.3. Hyperhomocysteinémie**

Od počátku devadesátých let je v souvislosti s rizikem urychlení aterosklerotických změn uváděna také zvýšená hladina homocysteinu v plazmě (u dospělých většinou  $>15 \mu\text{mol/l}$ ) [97,105]. Homocystein je meziprodukt metabolické dráhy sirných aminokyselin. Metabolizuje se v zásadě dvěma biochemickými cestami: jednou je resyntéza zpět na methionin (obnovování methioninu), což vyžaduje kyselinu listovou a vitamin B12; druhou je přeměna na cystathionin, v níž je důležitá role přikládána vitaminu B6 [70]. Ke zvýšené hladině homocysteinu přispívá i složení stravy: zvýšený přísun methioninu v masu, uzeninách a mléčných výrobcích, strava s příliš nízkým obsahem kyseliny listové, vitaminů B6 a B12, zinku a také alkoholismus [3]. Vysoká plazmatická hladina homocysteinu zasahuje prokoagulačně

do hemostázy, tj. snižuje aktivitu antitrombinu III a zřejmě i proteinu C, aktivuje některé koagulační faktory a přispívá rovněž ke shlukování trombocytů. Podle některých názorů také indukuje oxidaci LDL částic a vede k endoteliálnímu poškození [3]. Homocystein je zřejmě i významným faktorem vzniku aterosklerózy a infarktu myokardu u osob bez hypercholesterolémie [105]. Pacienti s hyperlipoproteinémií, kteří trpí současně hyperhomocysteinémií, mají častější aterosklerotické postižení než ti, kteří mají normální homocysteinémii [3]. Intervenční studie u nemocných v sekundární prevenci zatím neprokázaly příznivý účinek snížení hladiny homocysteinu po podání kyseliny listové a vitamínů skupiny B na kardiovaskulární příhody [93,105]. Stanovení koncentrací homocysteinu je drahé.

#### **2.1.4. Imunokomplexy**

Některé proteiny přítomné v ateromovém plátu, například hsp (heat shock proteins) [98] či oxidované lipoproteiny o nízké hustotě (LDL), jsou jako antigeny schopné navodit imunitní odpověď [75]. Je známo, že pacienti se systémovým onemocněním pojiva, jako je např. antifosfolipidový syndrom, mají zvýšené riziko koronární aterosklerózy [3]. A právě u nich byly zjištěny příslušné (v uvedeném případě antifosfolipidové) autoprotilátky, které mohou hrát v rozvoji aterosklerózy významnou roli. Zvrat protiinfekční imunitní reakce v autoimunitní je teoreticky možný u každé chronické bakteriální infekce. Všechny bakterie totiž mají na svém povrchu imunogenní protein hsp 60, který má strukturu shodnou s lidským hsp 60, jenž bývá přítomen v pokročilém ateromovém plátu [97,98]. Chronická infekce pak urychluje autoimunitní reakci namířenou proti endotelovým buňkám.

#### **2.1.5. Infekce**

Ateroskleróza je považována za chronický zánětlivý proces, který je odezvou na poškození endotelu s rozvojem endotelové dysfunkce a produkcí cytoadhezivních molekul [3,98]. Tradiční rizikové faktory aterosklerózy ale nejsou nacházeny u řady jedinců s kardiovaskulárním postižením [3]. V posledních letech proto znovu vzrostl zájem o zkoumání vztahu aterosklerózy a faktorů zevního prostředí, včetně infekčních agens. Bylo identifikováno několik infekčních agens, u kterých se předpokládá podíl na vzniku a akceleraci aterosklerotického onemocnění. Na základě přímého průkazu v plátech, serologického vyšetření protilátek i na podkladě experimentálních studií se nejvíce skloňují *Chlamydia pneumoniae*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus*, virus hepatitidy A, *Helicobacter pylori*,

*Porphyromonas gingivalis* a další [3,97,98]. Tyto infekce bývají provázeny přilnutím destiček k endotelu, kde se pak zachycují i některé typy bílých krvinek, především monocyty [97]. Bezpříznaková chlamydiová infekce dýchacích cest se často vyskytuje u kuřáků [93], což by mohlo představovat další souvislost mezi kouřením a aterosklerózou. Spíše než vliv jednoho patogenu na aterosklerotický proces se předpokládá souhrnný vliv několika patogenů, kterými je jedinec v průběhu života infikován. Tento koncept je nazýván zátěží patogeny („pathogen burden“). Zvýšená hladina C-reaktivního proteinu, indukovaná imunitní odezvou, reflektuje zánět v organismu [98]. Ne všechny případy akutních forem ICHS jsou spojeny se zánětlivou odpovědí a elevací CRP. Zatímco formace aterosklerotického plátu je především chemicky indukována, zejména částicemi LDL, jeho nestabilita s klinickými projevy může být výrazně ovlivněna právě infekčními faktory [3].

## **2.2. Endoteliální dysfunkce a léze**

Soubor změn endoteliálních funkcí, které nastávají ještě před začátkem strukturálních aterosklerotických změn je označován jako endoteliální dysfunkce. Ta byla definována jako funkční postižení endotelu vedoucí ke zvýšení propustnosti stěny cévní se vznikem nerovnováhy mezi vasoaktivními mechanismy a hemokoagulačními působky [108]. Funkčně nepoškozený endotel tepen produkuje oxid dusnatý – NO, který působí vazodilataci, a vazokonstrikční působek endotelin-1. Poškozený endotel pak produkuje méně NO a ve větší míře endotelin-1, čímž dochází k vazokonstrikci a zvýšení cévního tonu [3,25,97,108]. K dysfunkci endotelu patří též snížená produkce aktivátoru tkáňového plazminogenu (tPA) a zvýšení inhibitoru plazminogenového aktivátoru-1 (PAI-1) [3,72,80,97]. Endotel ztrácí své antiadhezivní vlastnosti a kontrolu nad svou propustností. Do cévní stěny pronikají lipoproteiny o nízké hustotě (LDL), monocyty, lymfocyty a další formované elementy. Mírně oxidované LDL mohou hrát iniciální roli při přitahování monocytů do cévní stěny [108,117] tím, že indukují expresi adhezivních glykoproteinů na buněčném povrchu endotelií.

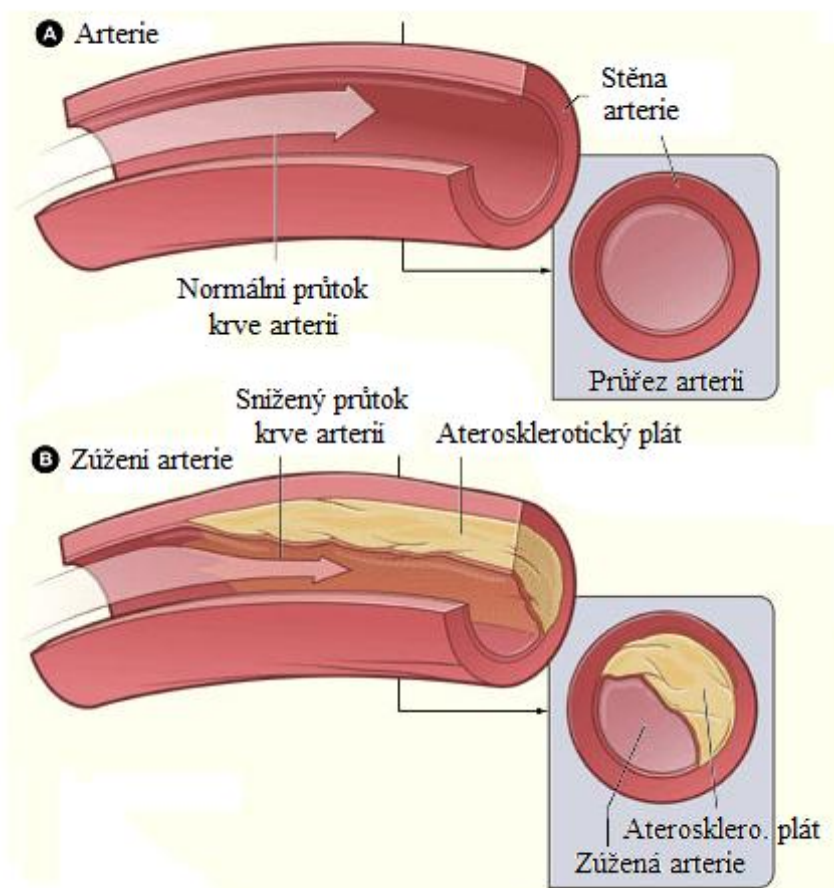
## **2.3. Vznik pěnových buněk z monocytů a formace aterosklerotického plátu**

Makrofág je buňka přirozené imunity, která vzniká přeměnou monocytů z krevního oběhu. Monocyty kolují v krvi cca 8 hodin a pak vstupují do tkání, kde se mění na makrofágy [117]. Makrofágy a buňky hladkého svalstva mají na své membráně scavengerové („úklidové, zametací“, angl. scavenger zametač) receptory, které mají

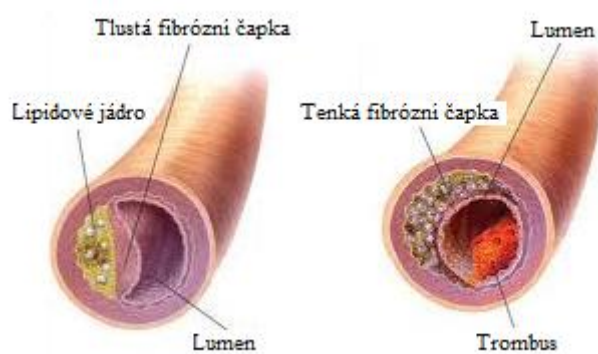
schopnost vychytávat modifikované, tj. oxidované LDL částice [75]. V makrofázích dochází ke konverzi mírně oxidovaných LDL na vysoce oxidované LDL. Tak se makrofágy mění na pěnové buňky, které secernují zánětlivé cytokiny. Nevýhodou scavengerových receptorů je ale to, že na rozdíl od normálních LDL receptorů pro LDL částice není jejich počet metabolicky regulován. To vede u jedinců s hypercholesterolémií k nekontrolovanému hromadění cholesterolu uvnitř těchto buněk [3,75]. Makrofágy i pěnové buňky po saturaci tuky i po svém zániku mohou uvolnit velké množství oxidovaného, esterifikovaného a volného cholesterolu a tím dále ničit endotel a podílet se na dalším rozvoji aterosklerotické léze [75]. Cytokiny a růstové faktory uvolněné z endotelií, makrofágů, pěnových buněk a trombocytů přilepených na poškozené endotelie jsou faktorem chaotického růstu medie cévní stěny [75]. Vlastní aterosklerotický plát je složen především z pěnových buněk, makrofágů, mezibuněčně uložených LDL a krystalů cholesterolu a kolagenních vláken. Léze je kryta tenkým vazivovým krytem. O integritě plátu rozhoduje velikost jeho lipidového jádra a složení jeho krytu. Čím menší je lipidové jádro a čím větší je obsah svalových buněk a kolagenu ve vazivovém krytu, tím je plát stabilnější (obrázek č. 3) [3].

#### **2.4. Destabilizace plátu: fisurace a ruptura, manifestace klinické ICHS, CMP, ICHDK**

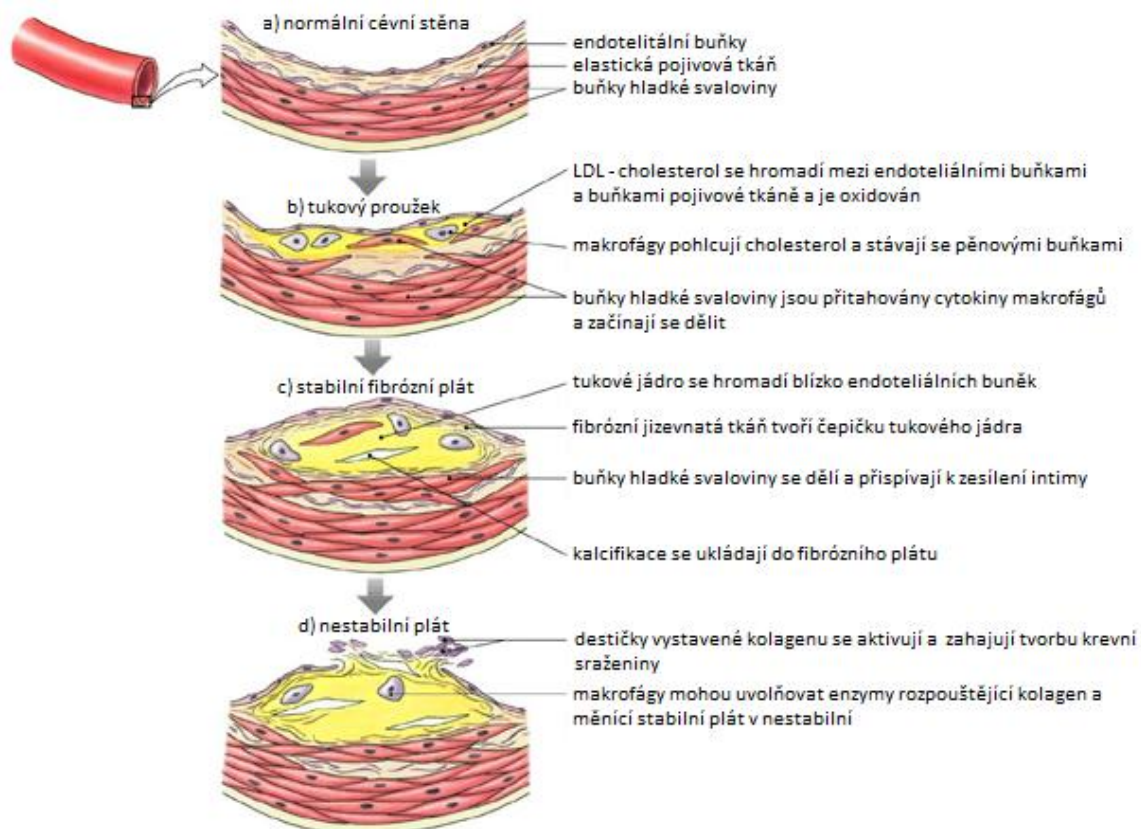
Pláty, které obsahují více kolagenních vláken a méně cholesterolu, jsou stabilnější. Okluzivní trombóza, která bezprostředně vede k infarktu myokardu, je výsledkem ruptury plátu (obrázek č. 3 a 4). Mezi rozsahem aterosklerotického procesu a klinickými příznaky onemocnění neexistuje přímá úměrnost. Předpokládá se, že nestabilita plátu může být ovlivněna vedle metabolických faktorů i faktory infekčními [3,98]. V souvislosti s progresí a rozpadem aterosklerotických plátů jsou uváděny matrixové metaloproteinázy (MMP) a metaloproteináza PAPP-A [54].



Obrázek č. 3 – Zdravá céva a céva postižená aterosklerotickým procesem (obrázek přetištěn se souhlasem firmy diaDexus, Inc.)



Obrázek č. 4 – Cévy s aterosklerotickými pláty s rozdílnou stabilitou (obrázek přetištěn se souhlasem firmy diaDexus, Inc.)



Obrázek č. 5 – Vývoj aterosklerotického plátu a jeho ruptura (obrázek přetištěn se souhlasem firmy diaDexus, Inc).

### 3. Rizikové faktory aterosklerózy

Rizikové faktory aterosklerózy se dělí na neovlivnitelné a ovlivnitelné.

#### 3.1. Neovlivnitelné rizikové faktory aterosklerózy

Tabulka č. 3 – Neovlivnitelné rizikové faktory aterosklerózy [3]

věk
pohlaví
faktory dědičnosti (výskyt orgánových komplikací aterosklerózy: IM, CMP, ICHDK u rodičů v časném věku), tj. u otce do 55 let, matky do 65 let [48]

#### 3.2. Ovlivnitelné rizikové faktory aterosklerózy

Tabulka č. 4 – Ovlivnitelné rizikové faktory aterosklerózy [3]

kouření
tepenná hypertenze
dyslipidemie
inzulinová rezistence
obezita
diabetes mellitus 1. a 2. typu
hyperfibrinogenémie
hyperhomocysteinémie
nedostatek pohybu
faktory výživy
psychologické faktory

##### 3.2.1. Kouření

Tabákový kouř je faktorem endotelové dysfunkce, a to jednak přímým toxickým působením, jednak zvyšováním kyslíkových radikálů [80]. U kuřáků se nachází nižší hladina HDL částic [3,14,80,93,97,105]. Kouření zvyšuje hladinu fibrinogenu, reaktivitu krevních destiček, vede k polycytémii, což dále zvyšuje krevní viskozitu a riziko trombózy a úmrtnosti na ischemické komplikace [80].

##### 3.2.2. Tepenná hypertenze

Arteriální hypertenze vede k endoteliální dysfunkci [3,79,80,97]. Jeden ze sekrečních produktů endotelu: endotelin-1 je vazokonstrikční faktor důležitý



v patogenezi hypertenze [25,97]. Při ní se zvyšuje permeabilita pro makromolekuly včetně molekul lipoproteinů, zvyšuje se produkce vazokonstrikčně působícího endotelinu a zhoršuje se odpověď na endotel-dependentní vazodilatační látky [97]. Při hypertenzi rovněž působí zvýšené hladiny některých látek (angiotenzin II a A-řetězce destičkového růstového faktoru, PDGF) jako růstové faktory na hladké svaly medie [3].

### 3.2.3. Dyslipidémie (DLP)

Dyslipidémie jsou jedním z nejzávažnějších faktorů rozvoje kardiovaskulárního onemocnění (KVO), především ICHS. Zvýšená koncentrace LDL-Ch (resp. T-Ch), Tg a snížená koncentrace HDL-Ch jsou nezávislými rizikovými faktory pro rozvoj ICHS. Dyslipidémie jsou současně jednou z nejčastějších metabolických poruch v naší populaci [14,93,105].

#### 3.2.3.1. Triacylglyceroly

Triacylglyceroly (Tg) jsou samy o sobě velmi omezeně rozpustné ve vodě, avšak v organismu musí být denně transportovány až několik set gramů triacylglycerolů. Proto se během evoluce vyvinuly specifické transportní mechanismy, které umožňují, že triacylglyceroly jsou uzavřeny v jádře příslušných lipoproteinů a dopraveny k cílovým tkáním [118]. V kosterním svalu a v myokardu probíhá hydrolýza triacylglycerolů lipoproteinovou lipázou (LPL) na glycerol a mastné kyseliny (MK), které jsou jako energetický substrát oxidovány v mitochondriích [3,70,118]. Transport mastných kyselin probíhá přes vnitřní mitochondriální membránu do C10 volně, C12-18 pomocí karnitinového přenašeče a mastné kyseliny s více než 18 uhlíky přes mitochondriální membránu neprocházejí [3]. V tukové tkáni jsou glycerol a mastné kyseliny opět reesterifikovány na triacylglyceroly (Tg), které v tomto případě slouží jako energetická zásoba. V případě potřeby jsou mastné kyseliny ze zásobních triacylglycerolů uvolňovány tzv. endogenní, hormon senzitivní lipázou. Tyto mastné kyseliny, vázané nekovalentní vazbou na albumin, jsou pak transportovány jako volné mastné kyseliny (VMK, komplexy MK-albumin) v plazmě [3,70,118].

Tabulka č. 5 uvádí optimální hodnoty triacylglycerolů pro populaci obecně [105].

Tabulka č. 5 – Optimální hodnota triacylglycerolů u žen [105]

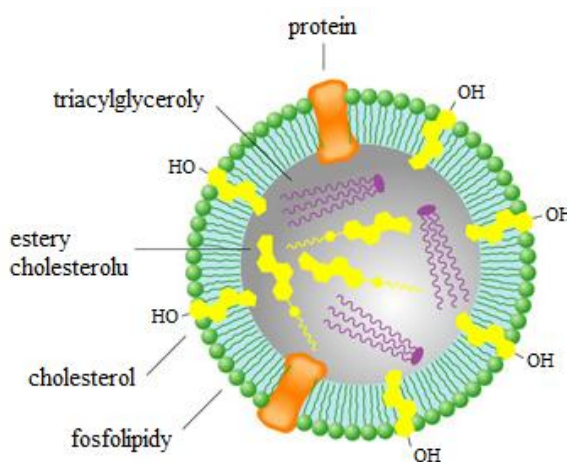
Triacylglyceroly	< 1,7 mmol/l
------------------	--------------

### 3.2.3.2. Cholesterol

Cholesterol není energetickým substrátem, ale je prekurzorem při syntéze steroidních hormonů a žlučových kyselin a dále je důležitou součástí buněčných membrán. Volný je velmi omezeně rozpustný ve vodě, a je proto transportován v plazmě ve formě cholesterolových esterů uvnitř příslušných lipoproteinů. Neesterifikovaný cholesterol je u člověka přenášen téměř výhradně jako součást lipoproteinů [3,70,118].

### 3.2.3.3. Lipoproteiny

Lipoproteiny se skládají z nepolárního jádra a polárního obalu. Tento obal je tvořen monovrstvou fosfolipidů, které mají emulgační vlastnosti. Hlavním emulgátorem je fosfatidylcholin (lecitin). Fosfolipidy obsahují hydrofobní nepolární zbytek mastné kyseliny namířený do jádra lipoproteinové částice a polární oblast namířenou směrem k vodnému prostředí. Neesterifikovaný cholesterol má díky své hydroxylové skupině ambivalentní vlastnosti, je rovněž uložen v povrchové monovrstvě lipoproteinové částice. Na povrchu má každý lipoprotein jednu či více proteinových molekul, které se nazývají apoproteiny (viz obrázek č. 6). Vedle své strukturální funkce v lipoproteinu slouží apoproteiny jako ligandy specifických buněčných receptorů nebo působí jako kofaktory příslušných enzymů [3,70,118]. Funkce hlavních apoproteinů uvádí tabulka č. 6.



Obrázek č. 6 – Struktura lipoproteinů [70]

Tabulka č. 6 – Funkce hlavních apoproteinů [118]

Apoprotein	Funkce a klinický význam
Apo A-I	aktivuje LCAT (lecitin-cholesterol-acyltransferázu), ligand pro HDL receptor, strukturální apoprotein HDL
Apo B-48	strukturální apoprotein chylomikronů
Apo B-100	strukturální apoprotein VLDL, IDL, LDL, Lp(a), ligand buněčného receptoru apo B-100: apo E v játrech a v periferních tkáních vysoká hladina → riziko ICHS
Apo C-II	aktivátor lipoproteinové lipázy
Apo E	ligand buněčného receptoru apo B-100: apo E v játrech ligand specifického receptoru pro chylomikronové zbytky v játrech

Plazmatické lipoproteiny lze běžně rozdělit ultracentrifugací nebo elektroforeticky. Při ultracentrifugaci se lipoproteiny dělí podle obsahu lipidů, který přímo určuje jejich hustotu na chylomikrony (obsah lipidů 99%), lipoproteiny s velmi nízkou hustotou (VLDL, very low density lipoproteins, 93%), lipoproteiny se střední hustotou (IDL, intermediate density lipoproteins, 89%), lipoproteiny s nízkou hustotou (LDL, low density lipoproteins, 80 – 75%), lipoproteiny s vysokou hustotou (HDL, high density lipoproteins, 65 -50%). Při elektroforéze zůstávají chylomikrony na startu, frakci LDL a IDL odpovídá pruh  $\beta$ , frakci VLDL pruh pre- $\beta$  a frakci HDL odpovídá při elektroforetickém dělení pruh  $\alpha$ . Jednotlivé frakce mají různé úkoly při transportu lipidů. Osud lipoproteinových částic je pestrý: mohou vstupovat do buněk, kde jsou obvykle rozloženy lysosomální hydrolýzou, mohou být v plasmě hydrolyzovány lipázami, přičemž jeden typ přechází postupně na druhý (ve směru od chylomikronů k částicím s větší hustotou) atd. [3,70,118].

### 3.2.3.3.1. Chylomikrony

Chylomikrony jsou největší lipoproteinové částice, které vznikají v enterocyty a transportují triacylglyceroly (Tg) tvořené mastnými kyselinami (MK) s dlouhým řetězcem přes lymfatické cévy a ductus thoracicus do krevního oběhu. V jádře chylomikronu se nachází i malé množství esterifikovaného cholesterolu. Obal částice tvoří monovrstva fosfolipidů s apoproteiny apo B-48, A-I, A-II a A-IV. V krevním oběhu

při interakci s HDL obdrží chilomikrony ještě apoproteiny apo E a apo C (C-I, C-II, C-III) [3,70,118]. V endotelu kapilár periferních tkání (kosterní sval, myokard, tuková tkáň, mléčná žláza...) jsou chilomikrony vystaveny působení lipoproteinové lipázy (LPL), která hydrolyzuje během několika minut většinu triacylglycerolů (Tg) v jádře chylomikronu [114]. Nezbytným kofaktorem lipoproteinové lipázy je apo C-II [3]. Po hydrolyze 90% triacylglycerolů v chylomikronu a odevzdání apoproteinů A a C lipoproteinům třídy HDL vzniká částice označována jako chylomikronový zbytek (intermediární částice – IMP). Po ztrátě apoproteinů C specifické jaterní receptory pro chylomikronové zbytky rozpoznají apo E na povrchu těchto částic, které pak v játrech zanikají [3,70,118].

#### **3.2.3.3.2.Lipoproteiny o velmi nízké hustotě (VLDL)**

Lipoproteiny o velmi nízké hustotě (VLDL) se tvoří v játrech a slouží k transportu tzv. endogenních triacylglycerolů z jater do periferních tkání. Zde jsou VLDL, podobně jako chylomikrony, vystaveny účinku lipoproteinové lipázy, která hydrolyzuje triacylglyceroly (Tg) uvnitř jádra lipoproteinu [3]. Tím se částice zmenšuje a mění na tzv. VLDL zbytek (lipoprotein o intermediární hustotě: IDL). Většina VLDL zbytků je v játrech vystavena účinku hepatální lipázy, která v nich hydrolyzuje zbylé triacylglyceroly (Tg), a poté se částice mění na lipoproteiny o nízké hustotě (LDL). Tato konverze VLDL přes IDL na LDL je složitý děj a jeho detaily nejsou zcela objasněny [70,118].

#### **3.2.3.3.3.Lipoproteiny o nízké hustotě (LDL)**

LDL obsahují ve svém jádře zejména cholesterolové estery a jsou katabolizovány především v extrahepatálních tkáních a v menší míře i v játrech [3,70]. Každá LDL částice obsahuje jednu molekulu apo B-100 [14,105]. Hlavní funkcí LDL je transport cholesterolu k buňkám. Odstranění LDL z plazmy se děje pomocí apo B-100: apo E receptorů, které jsou lokalizovány na všech buňkách, nejvíce na povrchu hepatocytů [3]. U zdravých osob jsou v LDL částicích obsaženy 2/3 celkového cholesterolu. Tato frakce lipoproteinů je zodpovědná za usazování cholesterolu v subendoteliálním prostoru cév a tím za rozvoj aterosklerotických změn. V důsledku zvýšené hladiny LDL v krvi dochází k jejich zvýšenému průniku cévním endotelem, zde je modifikována jejich struktura [75,108]. Nejvyšší aterogenitou se vyznačují malé denzní LDL částice s průměrem pod 25,5nm, které snáze pronikají endotelem, mají nižší afinitu k LDL receptorům a jsou snáze modifikovány oxidací [75,118,3]. Výskyt

malých denzních LDL je spojen s vyšší koncentrací triacylglycerolů [6,22,36,48,53,66,67,72,97]. Stanovení LDL-cholesterolu je doporučováno při vyhodnocení rizika aterosklerózy při zvýšených hladinách celkového cholesterolu a je základem pro rozhodnutí o způsobu léčby [103,105]. Cílové hodnoty celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu pro populaci obecně jsou zobrazeny v tabulce č. 7.

Tabulka č. 7 – Cílové hodnoty celkového cholesterolu (T-Ch) a LDL-cholesterolu (LDL-Ch) pro populaci obecně [103,105]

Celkový cholesterol	< 5 mmol/l
LDL cholesterol	< 3 mmol/l

### 3.2.3.3.4. Lipoproteiny o vysoké hustotě (HDL)

Lipoproteiny o vysoké hustotě (HDL) jsou lipoproteiny s nejmenší velikostí, které se tvoří jak v játrech, tak ve střevě. Nově syntetizované částice jsou tvořeny monovrstvou fosfolipidů, ve které jsou zanořeny apoproteiny apoA-I, A-II a apo E [70,118]. Kromě funkce donátora apoproteinů C a E při interakci s chylomikrony a VLDL v plazmě mají HDL klíčovou úlohu při tzv. revezním transportu cholesterolu [3]. To je proces, kterým se dostává cholesterol z periferních tkání do jater. Nově syntetizované (nascentní) HDL mají velkou schopnost absorbovat neesterifikovaný cholesterol z buněčných membrán různých tkání nebo je přebírat i od jiných lipoproteinových tříd (VLDL, IDL, LDL) [3]. Jakmile se cholesterol dostane k povrchu HDL částice, je transformován na cholesterolový ester pomocí enzymatického systému lecitin-cholesterol-acyltransferáza (LCAT) [70]. Tento enzym přenáší mastnou kyselinu z molekuly lecitinu na molekulu cholesterolu [3]. V průběhu akumulace cholesterolových esterů v HDL dostává tato částice sférický tvar a nazývá se zpočátku HDL<sub>3</sub>. Další akumulace cholesterolových esterů vede k zvětšování HDL částice, která se tak mění na větší lipoprotein zvaný HDL<sub>2a</sub>. V plazmě pak dochází k interakci mezi HDL<sub>2a</sub> a VLDL, při které HDL<sub>2a</sub> směňuje své cholesterolestery za molekuly triacylglycerolů (Tg). Tuto výměnu zprostředkovává enzym cholesterol-ester-transfer protein (CETP) [46]. HDL<sub>2a</sub> se tak mění na HDL<sub>2b</sub>, jehož jádro obsahuje určité množství triacylglycerolů. V játrech jsou tyto triacylglyceroly (Tg) štěpeny hepatální lipázou, HDL<sub>2b</sub> se tak postupně zmenšuje a přeměňuje se zpět na HDL<sub>3</sub>. Tím je tzv. HDL cyklus uzavřen [3]. Cholesterolové estery přenesené z HDL<sub>2a</sub> na VLDL se tak dostanou do jater nebo jsou po konverzi VLDL na LDL přeneseny

v jádru LDL do jiné periferní tkáně. Druhým mechanismem reverzního transportu cholesterolu je přímé vychytávání HDL<sub>2a</sub>, bohatých na cholesterolové estery, v játrech [3,70,118]. Tabulka č. 8 uvádí optimální hodnotu HDL-cholesterolu u žen.

Tabulka č. 8 – Optimální hodnota HDL-cholesterolu (HDL-Ch) u žen [105]

HDL-cholesterol	> 1,2 mmol/l
-----------------	--------------

Koncentrace HDL-cholesterolu (HDL-Ch) > 1,6 mmol/l je „negativním“ rizikovým faktorem, který kardiovaskulární riziko snižuje [105].

Aterogenní lipoproteiny, tzn. ty, které se účastní procesu aterogeneze, jsou LDL, IDL, VLDL a dále Lp(a) [3,70,105,118].

### 3.2.3.3.5. Lipoprotein (a)- Lp(a)

Tento lipoprotein se tvoří v játrech a jako apoprotein obsahuje apo B-100, na který je disulfidickým můstkem navázán apo(a), což je protein strukturálně podobný plazminogenu [3,76,94,104,105]. Proto se tomuto lipoproteinu připisuje kromě aterogenity i protrombogenní účinek, neboť apo(a) kompetitivně inhibuje konverzi plazminogenu na plazmin [3,76,94,104,105]. Jádro lipoproteinu(a) (Lp(a)) obsahuje zejména cholesterolové estery. Plazmatická hladina >300mg/l zvyšuje riziko vzniku trombu na aterosklerotickém plátu [94]. Vztah plazmatické hladiny Lp(a) a rizika kardiovaskulárního onemocnění (KVO) uvádí tabulka č. 9.

Tabulka č. 9 – Koncentrace lipoproteinu(a) (Lp(a)) v krvi a riziko kardiovaskulárního onemocnění (KVO) [94]

Žádoucí hladiny v krvi	< 140 mg/l
Hraniční riziko	140-300 mg/l
Vysoké riziko	300-500 mg/l
Velmi vysoké riziko	> 500 mg/l

Přehledné rozdělení lipoproteinů, jejich složení, funkce v organismu a nejdůležitější apoproteiny v nich obsažené uvádí tabulka č. 10.

Tabulka č. 10 – Rozdělení lipoproteinů, zdroj, nejčtenější složky a významné apoproteiny [118]

druh	zdroj	nejčtenější složka	významné apolipoproteiny	co transportují
chylomikróny	střevo	Tg	B-48, C-II, E	Tg z potravy do extrahepatálních tkání
chylomikronové zbytky	chylomikrony	estery cholesterolu, Tg, fosfolipidy	B-48, E	zbytky chylomikronů do jater
VLDL	játra	Tg	C-II, B-100	nově syntetizované Tg do tkání
IDL	VLDL	estery cholesterolu, Tg, fosfolipidy	B-100	zbytky VLDL do tkání
LDL	VLDL	estery cholesterolu	B-100	cholesterol do tkání
HDL	játra	estery cholesterolu, fosfolipidy	A-I, E, C-II	cholesterol z tkání do jater

Lipoproteiny tříd VLDL, IDL, LDL a Lp(a), jež všechny obsahují apoprotein apo B-100, přispívají k ukládání tukových látek do aterosklerotické léze a k nárůstu a destabilizaci ateromového plátu [3]. Apo-B je lepším ukazatelem rizika ICHS než hodnoty celkového cholesterolu (T-Ch) a LDL-cholesterolu (LDL-Ch) [14]. Koncentrace apoB > 1,2g/l je známkou výrazně zvýšeného kardiovaskulárního rizika [14,105,118].

Stejně byla nalezena korelace mezi hladinami lipoproteinů bohatých na triacylglyceroly a progresí aterosklerotických lezí [3]. Hypertriacylglycerolémie je velmi často projevem Reavenova syndromu a souvisí s inzulinovou rezistencí a hyperinzulinémií [3,48,72,78,80,97]. Lipoproteiny o vysoké hustotě (HDL) se naopak účastní tzv. reverzního transportu cholesterolu z periferních tkání do jater a se stoupající hladinou HDL-cholesterolu (HDL-Ch) v séru exponenciálně klesá

riziko ischemické choroby srdeční [3,105]. Zvýšení koncentrace HDL-cholesterolu (HDL-Ch) o 0,025mmol/l představuje snížení rizika ICHS u žen o 3% [105].

#### 3.2.4. Inzulínová rezistence (IR)

Inzulínová rezistence (IR) znamená poruchu účinku inzulínu a je definována jako stav, při němž normální hladiny inzulínu v plazmě vyvolávají nižší biologickou odpověď organismu [3,48,72,78,80,97]. Klinicky je IR chápána jako snížená citlivost tkání (především jater, svalů a tukové tkáně) využívat inzulín k vychytávání a zpracovávání glukózy [80]. Inzulínová rezistence se může týkat ale i dalších účinků inzulínu, například metabolismu tuků a bílkovin, efektu proliferačního a mitogenního nebo vlivu na sekreci vazoaktivních a trofických faktorů [72].

Lehká forma inzulínové rezistence provází fyziologické stavy (tabulka č. 11).

Tabulka č. 11 – Fyziologické stavy spojené s inzulínovou rezistencí (IR) [72]

Lehká inzulínová rezistence (IR)
puberta
těhotenství
stárnutí

Patologické stavy, ať již chronické, nebo akutně vzniklé, jsou provázeny rozvojem určitého stupně inzulínové rezistence (IR) [72], jak uvádí tabulka č. 12.



Tabulka č. 12 – Klinické syndromy spojené s inzulínovou rezistencí (IR) (patologické stavy) [72]

<b>Středně těžká inzulínová rezistence (IR)</b>
metabolický syndrom (syndrom inzulínové rezistence)
· diabetes mellitus 2. typu, porucha glukózové tolerance či zvýšená glykémie na lačno
· obezita
· esenciální hypertenze
· ateroskleróza
syndrom polycystických ovarií
diabetes mellitus 1. typu a ostatní typu diabetu
další endokrinopatie: Cushingův syndrom, akromegalie, tyreotoxikóza, feochromocytom
ostatní patologie: urémie, cirhóza, tumory, sepse, horečka, infekce, ketoacidóza....
<b>Těžká inzulínová rezistence (IR)</b>
vrozená (genetické syndromy): leprechaunismus, Rabson-Mendenhallův syndrom, lipodystrofie, IR typu A (genetický defekt inzulínových receptorů)
získaná: IR typu B (protilátky proti inzulínovým receptorům), sekundární lipodystrofie

### 3.2.5. Obezita

Tělesná hmotnost patří mezi nejvýznamnější prediktory ischemické choroby srdeční (ICHS), zejména u žen. Za zvláště významnou v patogenezi ICHS je považována zejména abdominální obezita (ukládání tuku do tkání peritoneální dutiny, zejména omenta a dále do podkoží břicha) [3,7,48,72,80,97].

Antropologie vysvětluje vztah abdominální obezity a hyperinzulinismu tím, že v dávných dobách žili lovci a sběrači v trvalém cyklickém střídání hladomoru a dostatku potravy. Schopnost uložit vstřebané substráty do zásobních forem byla základním předpokladem přežití období hladu. Selektivní inzulínová rezistence ve svalu omezovala hypoglykemizující efekt inzulínu za hladovění a zachovávala jaterní glukoneogenezi (inzulínem nepotlačitelnou) a lipogenezi [3]. V moderní západní společnosti, charakterizované nadvýživou a sedavým způsobem života, se stala schopnost rychle uložit vstřebané živiny do tělesných zásob energie škodlivou. Výhoda tzv. úsporného či šetrného genotypu se stala nevýhodou spojenou s vyšším

rizikem ICHS a DM 2. typu. Tuto hypotézu podporuje skutečnost, že „pozápadnění“ životního stylu některých přírodních společenství vedlo k rychlému nárůstu incidence diabetu během několika generací (Pima Indiáni v USA, domorodci v Austrálii a na Nové Guineji) [97].

### **3.2.5.1. Metabolický syndrom (MS)**

Abdominální obezita je součástí syndromu označovaného v literatuře jako metabolický syndrom, syndrom inzulínové rezistence, syndrom X (poprvé použito Reavenem v roce 1987), Reavenův syndrom a Kaplanův smrtící kvartet [3,48,72,78,97]. Smrtící čtveřici nebo tzv. „deadly quartet“ představuje hypertenze, noninzulíndependentní diabetes, obezita a hyperlipoproteinémie [97]. Tento syndrom se vyvíjí časem u jedinců s genetickou predispozicí při nevhodném životním stylu, tj. při nadměrném energetickém příjmu a nedostatečné pohybové aktivitě [72,80,97]. Na jedné straně je syndrom inzulínové rezistence onemocnění geneticky determinované, na druhé straně jej právě životní styl dokáže výrazně modifikovat a vývoj jednotlivých složek oddálit [97].

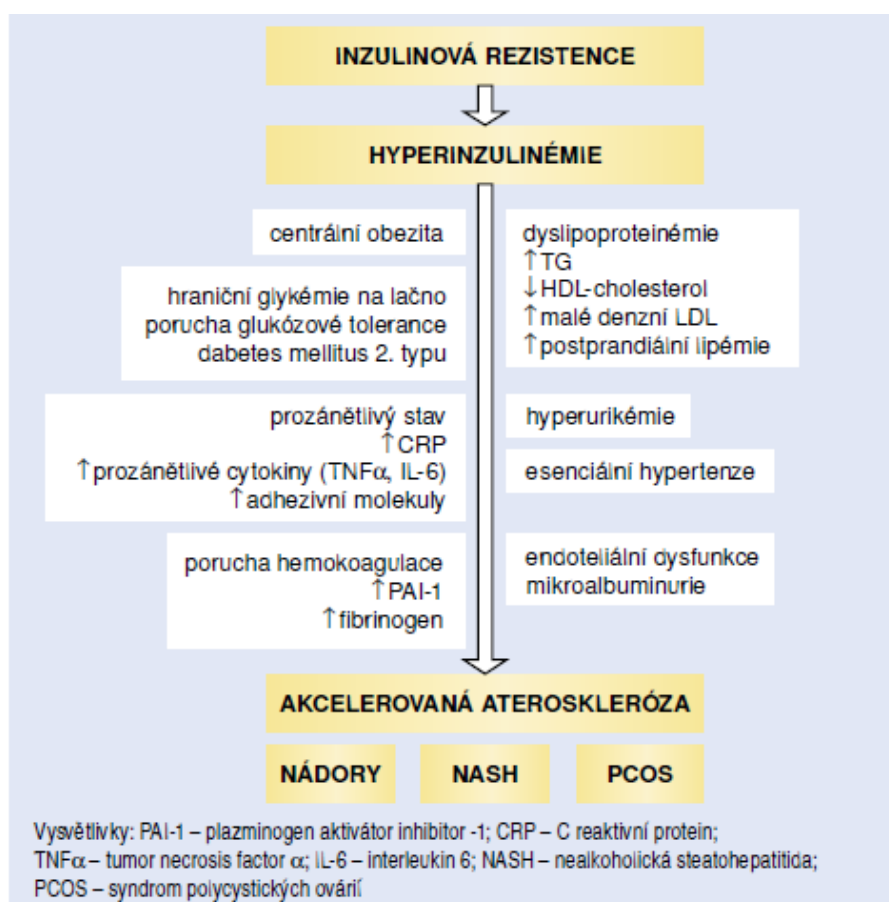
Metabolické odchylky patřící do syndromu X, ale též změny ve složení lipoproteinů, mimo jiné přítomnost velkého množství malých denzních LDL částic, představují významný rizikový faktor pro aterosklerózu a kardiovaskulární onemocnění (KVO) [22,72,97]. Následující tabulka č. 13 uvádí změny v hladinách krevních tuků i enzymů lipidového metabolismu provázející metabolický syndrom (MS) [72,97].

Tabulka č. 13 – Dyslipoproteinémie při metabolickém syndromu [72]

<b>kvantitativní odchylky</b>
<b>zvýšení triacylglycerolů (celkové, VLDL)</b>
<b>snížení HDL-cholesterolu</b>
zvýšení volných mastných kyselin
<b>zvýšení postprandiální lipémie</b>
zvýšení apo C III
zvýšení apo B 100
snížení apo a
snížení aktivity lipoproteinové lipázy (LPL)
zvýšení aktivit hepatální lipázy (HL) a cholesterol-ester-transfer-protein (CETP)
<b>kvalitativní změny</b>
zmnožení velkých VLDL <sub>1</sub>
<b>zvýšení malých denzních LDL</b>
zvýšení malých denzních HDL
snížení poměru HDL <sub>2</sub> /HDL <sub>3</sub>
zvýšení oxidovaných LDL
(zvýšení celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu není typické pro MS )

Projevy metabolického syndromu (MS) jsou velmi pestré a jsou podmíněny širokou škálou účinků inzulínu [72]. Podstatné je, že inzulínová rezistence (IR) nemusí být vyjádřena ve všech metabolických cestách [64,97], které inzulín ovlivňuje, stejnou měrou. Inzulínová rezistence (IR) v metabolismu glukózy vede ke kompenzatorní hyperinzulinémii [72,78,80,97], a tudíž mohou být některé účinky inzulínu dokonce více vyjádřeny. Mezi typické součásti metabolického syndromu (MS) patří kromě inzulínové rezistence (IR) a hyperinzulinémie také centrální obezita, esenciální hypertenze [79], některé typy dyslipoproteinemií [72,79], porucha glukózové tolerance, zvýšená glykémie na lačno a diabetes mellitus 2. typu, hyperurikémie, poruchy hemokoagulace, endoteliální dysfunkce a zvýšení ukazatelů zánětlivé aktivity (CRP, selektiny, adhezivní molekuly, prozánětlivé cytokiny) [72,97]. Syndrom se postupně rozrůstá o další biochemické a klinické projevy, jako je například nealkoholická steatohepatitida (NASH), ovariální hyperandrogenismus a hirsutismus (PCOS), hyperhomocysteinémie a další [3,72,97]. Klinické

a biochemické projevy metabolického syndromu (MS) zvyšují riziko rozvoje aterosklerózy [48,64,72,97]. V posledních letech přibývá i důkazů o tom, že metabolický syndrom (MS) zvyšuje i riziko vzniku některých nádorů, například karcinomu tračníku, prostaty, plic a dělohy [72,97]. Projevy metabolického syndromu ukazuje obrázek č. 7.



Obrázek č. 7 – Projevy metabolického syndromu [72]

K diagnostickým účelům jsou využívána doporučení Světové zdravotnické organizace z roku 1998 nebo doporučení Národního vzdělávacího cholesterolového programu (NCEP III) z roku 2001. Tato jsou pro praktické potřeby plně dostačující, viz tabulka č. 14 [103].

Tabulka č. 14 – Definice metabolického syndromu (MS) podle National Cholesterol Education Program (NCEP), Adult treatment panel III z roku 2001 [103]

rizikový faktor		
abdominální obezita (obvod pasu)	ženy	> 88 cm
	muži	> 102 cm
triacylglyceroly		≥ 1,7 mmol/l
HDL cholesterol	ženy	< 1,3 mmol/l
	muži	< 1,0 mmol/l
krevní tlak		≥ 130/ ≥ 85 mmHg
glykémie na lačno		≥ 6,1 mmol/l

Klinickou výhodou doporučení NCEP III je, že netrvá na kvantifikaci inzulinové rezistence (IR) u osob bez diabetu, ale pracuje jen se snadno měřitelnými klinickými a laboratorními kritérii [72]. K vyslovení diagnózy stačila přítomnost kterýchkoli tří z uvedených pěti rizikových faktorů [48,97]. Za nedostatek je možné považovat skutečnost, že za rizikový faktor byla zařazena pouze glykémie na lačno, přitom je známo, že řada nemocných s poruchou glukózové tolerance (PGT) i nemocných s diabetem může mít hodnoty lačné glykémie normální. Přitom právě postprandiální hyperglykémie je rizikovým faktorem kardiovaskulární mortality [72].

V roce 2005 byl MS nově definován tak, že nutnou podmínkou přítomnosti MS se stala tzv. abdominální obezita, spolu s dalšími dvěma faktory. V roce 2009 byla definice MS „harmonizována“, všech pět kritérií bylo postaveno zpět na stejnou úroveň, přičemž obvod pasu byl specificky definován pro různé populace a země. Pro evropskou (kavkazskou) populaci je obvod pasu definován jako hodnota ≥ 80/94 cm. Došlo rovněž ke snížení glykémie na lačno na hodnotu ≥ 5,6 mmol/l [48].

V roce 2005 byl založen Český institut metabolického syndromu (ČIMS) a jeho experti se shodují na definici, kterou považují zatím za nejlepší charakteristiku MS. Tuto definici uvádí tabulka č. 15 [48].

Tabulka č. 15 – Definice metabolického syndromu (MS) podle ČIMS [48]

rizikový faktor		
abdominální obezita (obvod pasu)*	ženy muži	> 88 cm > 102 cm
triacylglyceroly		≥ 1,7 mmol/l nebo hypolipidemická terapie
HDL cholesterol	ženy muži	< 1,3 mmol/l < 1,0 mmol/l nebo hypolipidemická terapie
krevní tlak		≥ 130/ ≥ 85 mmHg nebo antihypertenzní terapie
glykémie na lačno**		≥ 5,6 mmol/l nebo PGT nebo DM 2. typu

\* centrálně uložený tuk zjišťujeme měřením obvodu pasu v polovině vzdálenosti mezi dolními žebry a horním okrajem pánve [48]

\*\* glykémie ve venozní plazmě

V České republice byla v letech 2000-2001 zjištěna prevalence MS u 24% žen ve věku 24-65 let [19]. Předpokládá se, že výskyt metabolického syndromu bude stoupat v rozvinutých i rozvíjejících se zemích světa. Na základě výše uvedeného lze očekávat nárůst DM 2. typu, a tím i nárůst nejčastějších komplikací aterosklerózy, tj. kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních aterotrombotických příhod [48].

V roce 1988 přišel Gerald M.Reaven se svojí „vlajkovou přednáškou“: Role inzulínové rezistence v onemocněních u lidí. V posledních letech dostává ale koncepce metabolického syndromu jisté trhliny. Hlavní oponenti [84] argumentují tím, že se syndrom snaží podchytit jak rizika pro DM 2. typu, tak pro kardiovaskulární choroby dohromady a ty nemusí být nutně stejné. Ve West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) sledovali během 5 let výskyt diabetu 2. typu a kardiovaskulárního onemocnění u mužů s metabolickým syndromem v primární prevenci a prokázali, že se stoupajícím počtem rizikových faktorů u MS (≥ 4 rizikové faktory) stoupá riziko kardiovaskulárního onemocnění 3,7-krát a 24,5 násobně se zvyšuje riziko DM 2.typu [84]. Koncepce MS přehlíží důležité rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění jako jsou LDL-cholesterol, věk a kouření. K dalším

slabostem patří i to, že je syndrom diagnostikován u více než 25% populace a jeho určení vyžaduje odběr krve na lačno, na rozdíl od jiných odhadů kardiovaskulárního rizika, kde odběr krve na lačno není nutný (tabulky kardiovaskulárního rizika dle projektu SCORE nebo podle Framinghamského algoritmu) [49]. Rovněž měření obvodu pasu je zatíženo větší chybou než stanovení BMI. Sattar ve svém článku uzavírá [84], že základní myšlenky metabolického syndromu jsou užitečné. MS spojil obezitu a inzulínovou rezistenci, vedl k uvědomění si vztahu glykémie a obezity, přivedl dohromady diabetology a kardiology a v neposlední řadě podpořil výzkum v této oblasti. Aby bylo možné upřesnit předpověď rizika KVO je k současným rizikovým faktorům hledán nový marker. Tím markerem byl navržen apolipoprotein B (apo-B), který odráží počet aterogenních částic v organismu [105], a je tak nadřazen stanovení LDL-cholesterolu při určování rizika KVO [84,105]. Apo-B lépe než LDL podchycuje i složky metabolického syndromu, lépe odráží antropometrická měření, měření krevních tuků a je více spjat s inzulínovou senzitivitou než LDL-cholesterol [84].

### **3.2.5.2. Syndrom polycystických ovaríí (PCOS)**

Syndrom polycystických vaječníků je jednou z nejčastějších endokrinopatií žen ve fertilním věku s incidencí 4 - 6% v této věkové skupině (12-45 let) [18,32,97,109,120]. Nejde o jednu přesně vymezenou chorobu, ale o syndrom se širokým spektrem fenotypických manifestací. Symptomy onemocnění nejsou stabilní a jejich zastoupení se může měnit v čase [109].

Typická morfologie polycystických vaječníků byla charakterizována před více než 150 lety [1]. Souvislost mezi polycystickými vaječníky a klinickými symptomy amenorrhoe, hirsutismu a infertility byla poprvé popsána až v roce 1935 profesory Steinem a Leventhalem [18,97,109,120].

Bezpochyby klíčovou je u PCO syndromu inzulínová rezistence (IR) a porušená sekrece inzulínu [27,30,57,97,109,111]. Vedle inzulínové rezistence mají ženy s PCO syndromem i další příznaky, které současně patří mezi diagnostická kritéria metabolického syndromu [52,97,109,111]: abdominální obezitu, arteriální hypertenzi, zvýšenou hladinu inhibitoru plazminogenového aktivátoru-1 (PAI-1), endoteliální dysfunkci a dyslipidémii. Tyto příznaky jsou zvláště nápadné u žen před 40. rokem věku, ale ve vyšších věkových skupinách se stávají méně zjevnými [109].

Toto onemocnění je spojeno s hyperandrogenémií a většina příznaků je přímým nebo nepřímým důsledkem zvýšené androgenní produkce [18,26,32,109,120]. Ke vzniku syndromu pravděpodobně dochází již v období adrenarche, kdy jsou vyšší hladiny androgenů v periferních tkáních, především v tukové tkáni, konvertovány na estron. Estron působí svou dlouhou negativní zpětnou vazbou na centra sekrece gonadotropinů, v nichž je na estron mnohem citlivější sekrece FSH než LH. Jestliže z nějakého důvodu dojde v pubertě k abnormálnímu zvýšení androgenní produkce [32], potom je výše uvedený fyziologický fenomén zvýrazněn a sekrece LH značně převyšuje sekreci FSH (poměr LH: FSH >2) [18,26,32,97,109,120]. Exces hladin LH stimuluje thekální buňky k produkci zvýšeného množství androgenů a endogenní cirkulus vitiosus je započat [32]. Ovaria obsahují mnoho terciárních folikulů, avšak androgeny přímo inhibují folikulogenezi a vedou k zástavě folikulárního růstu a tvorbě mnohočetných cystiček. Tyto cystičky secernují inhibin, který dále snižuje sekreci FSH. Inhibin působí přímo na úrovni hypofýzy (dlouhá negativní zpětná vazba inhibinu) [32].

#### **3.2.5.2.1. Diagnostická kritéria PCOS**

Mezi hlavní projevy PCOS patří oligo- nebo anovulace, zvýšené hladiny androgenů a její klinické důsledky označované souhrnně jako hyperandrogenismus (hirsutismus, akné a androgenní alopecie) a morfologické změny na vaječnících.

Na konferenci v USA (Bethesda) pořádané v r. 1990 National Institute of Health a National Institute of Child Health and Human Development (NIH/NICHD) byla podle výsledku panelové diskuze odborníků podmínkou pro stanovení diagnózy PCOS chronická anovulace a hyperandrogenémie. Morfologické projevy na ováriích se k diagnóze syndromu nevyžadovaly [109]. V Evropě byla naopak diagnóza PCOS stavěna na přítomnosti klinických příznaků a sonografického průkazu PCO [109]. Na sjezdu v Rotterdamu v roce 2003 pořádaném pod záštitou ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) se společný workshop evropských a amerických odborníků (Rotterdamský konsenzus) shodl na tom, že pro diagnózu PCO postačí dva z následujících tří symptomů: klinické projevy hyperandrogenismu anebo laboratorní průkaz hyperandrogenémie, oligo-anovulace a UZ nález na ováriích [8]. Tabulka č. 16 uvádí srovnání obou diagnostických přístupů.



Tabulka č. 16 – Dvě definice PCOS běžně užívané [8]

1990 USA (NIH/NICHD): pacientka má PCOS, pokud splňuje <b>všechna</b> následující kritéria	anovulace	známky nadbytku androgenů (klinické nebo biochemické)	-----	vyloučeny jsou jiné entitivy, které vedou k polycystickým vaječnům
2003 Rotterdam (ESHRE) pacientka má PCOS, pokud splňuje <b>2 ze 3</b> následujících kritérií	oligoovulace nebo anovulace	nadbytek androgenní aktivity	polycystické vaječnky (gynekolog. ultrazvuk)	-----

Rotterdamská definice je širší, zahrnuje mnohem více pacientek, zejména pacientky bez nadbytku androgenů, zatímco u NIH/NICHD (National Institutes of Health, National Institute of Child Health and Human Development) definice je nadbytek androgenů nezbytnou podmínkou při současném vyloučení jiných příčin jejich nadbytku (tumor s nadprodukcí androgenů, enzymový deficit na úrovni nadledvin, např. deficit 21-hydroxylázy, hyperprolaktinémie, tyreoidální dysfunkce či Cushingův syndrom) [18,32,97].

### 3.2.5.2.2. Ultrazvukový nález u PCOS

Ultrazvukový nález polycystických ovaríí podle klasických Adamových kritérií (osm a více subkapsulárně uložených folikulárních cyst o průměru do 10 mm – „obraz náhrdelníku, necklace sign“ a zvýšení množství ovariálního stromatu nad 25% objemu ovaria) není již pro diagnózu PCOS nezbytnou podmínkou (Rotterdamský konsenzus) [1,8].

Tato kritéria byla odborníky ESHRA dále modifikována tak, že pro průkaz polycystických vaječníků je nutný nález 12 malých folikulů (s velikostí v největším průměru 2 - 9 mm) bez ohledu na lokalizaci v ovariu anebo zvětšení objemu obou ovaríí nad 10 cm<sup>3</sup>. Nález může být přítomen pouze na jednom ovariu, vždy je ale třeba, aby byla vizualizovaná obě ovaria. Optimální dobou k provedení vyšetření je 1. - 3. den menstruačního cyklu. Pokud prokážeme na ovariu dominantní folikul nebo žluté tělísko, nelze sonografický nález hodnotit a vyšetření je třeba zopakovat

v dalším cyklu. Stejně nelze hodnotit UZ nález na vaječnících u žen užívajících hormonální antikoncepci. Morfologický nález na ováriích je totiž dynamický a typické ultrazvukové změny mohou vymizet, pokud předcházely ovulační cykly [8].

Po zavedení vaginální sonografie do běžné klinické praxe bylo zjištěno, že se obraz polycystických vaječníků vyskytuje i u významného procenta jinak asymptomatických žen [18,32,109,120]. Proto byly provedeny ve zdravé populaci prevalenční studie, které našly sonografický obraz PCO u 20-30% žen [18]. Klinické projevy PCOS pak byly přítomny u 30-70% z nich. Pokud tedy použijeme anglosaská kritéria a kritéria Rotterdamského konsenzu, může vycházet prevalence PCOS u premenopauzálních žen asi 15%, tj. zhruba až 3x více než podle NIH [109].

#### **3.2.5.2.3. Klinické příznaky PCOS**

K nejdůležitějším klinickým příznakům PCO syndromu patří: chronická anovulace a s ní související menstruační dysfunkce a hirsutismus [8,18,26,32,97,109,120].

Menstruační dysfunkce je výsledkem kontinuálního acyklického zdroje androgenů a estrogenů. Výsledný anovulační stav je u pacientek s PCO hlavní příčinou sterility [32].

Důsledkem progesteronem „nekryté“ estrogení stimulace endometria je výskyt dysfunkčního děložního krvácení. Tato porucha může vést k endometrální hyperplazii a eventuálně k vývoji karcinomu endometria. Okolo 20% žen, u kterých se objevil karcinom endometria před 40. rokem života, mělo příznaky syndromu PCO [18,109,120].

Hirsutismus a akné jsou projevy hyperandrogenismu, jejich manifestace však není uniformní. Přibližně 70% žen se syndromem PCO má určitý stupeň hirsutismu a okolo 37% akné, které nemizí po skončení puberty okolo 20. roku života, ale setkáváme se s ním i v 3. a 4. dekádě [32]. Dalším klinickým projevem zvýšených hladin androgenů je alopecie androgenního typu (výpad vlasů ve frontoparietální oblasti) [109]. Je však velmi obtížné korelovat odpověď vlasových folikulů s periferními hladinami testosteronu, jelikož jejich reakce závisí především na kapacitě metabolizovat testosteron na dihydrotestosteron (DHT), který je vůbec neúčinnějším androgenem. Nenacházíme proto vždy korelaci mezi hladinou androgenů a tíží příznaků [32]. Kvantifikace stupně hirsutismu, akné i androgenní alopecie se provádí pomocí semikvantitativních škál. To je založeno na subjektivním

posouzení androgenních projevů, a proto zatíženo interindividuální variabilitou [109,120].

Kožním projevem současně přítomné inzulinové rezistence (IR) je acanthosis nigricans [18,27,28,97,72,109]. Jedná se o změny charakterizované zdrsněním a ztluštěním kůže, tmavou pigmentací a bradavičnatými výrůstky [18,97,109].

Obezita provází PCOS ve 20 - 80% případů a výrazně modifikuje klinický obraz onemocnění [18,32,52,97,109,120]. Obezita je sama o sobě provázena vyšším výskytem gynekologických poruch (poruchy menstruačního cyklu, sterilita, vyšší riziko porodnických komplikací, eklampsie a gestačního diabetu mellitu [13,18,101,109].

#### **3.2.5.2.4. Laboratorní aspekty PCOS**

Dříve byl za jedno z diagnostických kritérií PCOS pokládán zvýšený poměr hladin luteinizačního a folikuly stimulačního hormonu (LH/FSH) nad 2 - 3. Toto kritérium bylo pro nedostatečnou senzitivitu a specifitu opuštěno [18].

Hladiny estrogenů jsou u PCO syndromu zvýšené. Výrazně zvýšené jsou však pouze koncentrace estronu, který převážně pochází z periferní konverze androgenů v tukové tkáni [32]. Pacientky PCOS mají obvykle nižší hladiny vazebných globulinů (SHBG), což je způsobeno hyperandrogenémií a obezitou [18,26,32,97,109,120].

Hladiny androgenů se pohybují obvykle na horní hranici normy nebo jsou zvýšené. Vazebný globulin pro sexuální hormony (SHBG) je snížený, takže podobně jako estrogeny větší procento testosteronu cirkuluje jako volná frakce. Ačkoliv dehydroepiandrosteron a jeho sulfát (DHEA, DHEAS) jsou většinou adrenálního původu, minimálně 50% žen s PCO má zvýšené hladiny [18,26,32,97,101,109,120].

Hyperprolaktinémie se vyskytuje přibližně u 27% případů PCOS. Většinou bývá prolaktin na horní hranici normy nebo jen lehce zvýšený [18,26,32,109,120].

U cca 50% pacientek s PCOS lze předpokládat zvýšenou inzulinovou rezistenci (IR) a s ní spojenou hyperinzulinémií [27,52,101,109]. Ta je odpovědná za dyslipidémii [17,52,58,74,77,99,110,115] a zvýšené hladiny inhibitoru plasminogenového aktivátoru-1 (PAI-1). Zvýšené hladiny PAI-1 pak zvyšují riziko intravaskulární trombózy [17].

### **3.2.5.2.5. Internistické aspekty PCOS – tzv. pozdní důsledky onemocnění**

V současné době se do popředí zájmu stále více dostává interní problematika, tj. pozdní rizika tohoto syndromu [32,109], jako je diabetes mellitus [18,30,32,57], hyperlipidémie, hyperkoagulační stav [17], arteriální hypertenze a ischemická choroba srdeční [17,20,45,64,71,100,109].

V 80. letech 20. století byla u žen s PCOS poprvé popsána hyperinzulinémie [27,28,97,109]. Je důsledkem kombinace inzulinové rezistence (IR), kompenzatorně vyšší sekrece inzulinu a defektní clearance inzulinu v játrech [27]. V současné době není k dispozici jednoduché screeningové vyšetření inzulinové rezistence (IR) [3,80,109]. Inzulinémie na lačno není dostatečně vypovídající, protože inzulin je secernovaný pulzně. V experimentálních podmínkách je zlatým standardem měření inzulinové rezistence (IR) euglykemický hyperinzulinový clamp [3,80]. Inzulinová rezistence se nevyskytuje u všech pacientek s PCOS, ale cca u 50% pacientek [27]. Mechanismus vzniku inzulinové rezistence (IR) u PCOS není plně objasněný, předpokládá se porucha inzulinového receptoru, přesněji porucha v postreceptorových mechanismech aktivovaných vazbou inzulinu na receptor [109]. Neověřená hypotéza o serinové kináze předpokládá poruchu přenosu signálu tím, že je porušena serinová fosforylace intracelulární oblasti  $\beta$  podjednotky inzulinového receptoru [27,109]. Průkaz spojení inzulinové rezistence s PCOS vedl k otázce o výskytu poruchy glukózové tolerance (PGT) a DM 2. typu u těchto pacientek [17,18,32,97,101,109,120]. Populační studie z USA uvádí výskyt PGT u 31% pacientek a DM 2. typu u 7,5% pacientek a to nezávisle na věku a na BMI [57]. V evropských studiích je výskyt PGT a DM 2. typu nižší, publikované údaje se pohybují mezi 10 - 15% pro PGT a okolo 1% pro DM 2. typu [17,109,110]. Na popsáných rozdílech se jistě podílí mnohem vyšší výskyt obezity v USA a v jihovýchodní Asii, než je tomu zatím v Evropě. Alarmující je i skutečnost, že PGT i DM 2. typu se vyskytoval již u postadolescentních dívek s PCOS mezi 15 - 20 lety věku [101]. Proto je PCOS některými autory pokládán za další rizikový faktor pro vznik DM 2. typu [17,97,109,115].

U žen s PCOS byla opakovaně popsána dyslipidémie [17,52,58,74,77,99,110]. Obvyklým nálezem je snížení HDL-cholesterolu (zejména HDL<sub>2a</sub>) hraničně vyšší LDL-cholesterol (převážně malé denzní částice, LDL-III) a vyšší triacylglyceroly (Tg) [20,77,74]. Přítomnost většího procenta aterogenních malých denních LDL – III částic

u pacientek s PCO syndromem, které je přítomno i u žen s normálními nebo jen mírně zvýšenými hladinami LDL-cholesterolu (LDL-Ch), nemusí při pouhém stanovení LDL-cholesterolu odrážet skutečné riziko KVO [74]. U žen s PCOS, které mají současně PGT nebo DM 2. typu, má lipidové abnormality až 90% z nich, zatímco u žen s PCOS, ale normální glukózovou tolerancí, nacházíme obvykle jen snížení HDL-cholesterolu (HDL-Ch) [109,77].

U žen s PCOS byla také opakovaně popsána arteriální hypertenze [17,18,25,32,45,71,109,115,120] a hyperkoagulční stav (zvýšená hladina inhibitoru plazminogenového aktivátoru-1, PAI-1) [72].

Ultrasonografické měření tloušťky intimy a medie na karotickém řečišti umožňuje neinvazivní hodnocení pokročilosti aterosklerotického procesu [61]. Tloušťka intimy a medie a výskyt plaků přímo korelují s koronarograficky prokázanou ICHS a jsou nezávislými rizikovými faktory vzniku akutního infarktu myokardu a cévní mozkové příhody [93]. U žen s PCOS byla nalezena silnější intima-medie na arteria carotis a vyšší výskyt plaků (ve fertilním věku bylo postiženo 7% PCOS versus 0,7% kontrol) [101].

Počítačová tomografie s elektronovým paprskem (EBCT, Electron beam computed tomography) poskytuje neinvazivní hodnocení rozsahu kalcifikací v koronárním řečišti. Ženy s PCOS měly pětkrát častější koronární kalcifikace a koronární kalcifikace byly u nich většího rozsahu než u kontrolních osob. Tuto metodu využili i v jedné z největších prospektivně sledovaných kohort žen s PCOS v USA. Výskyt kalcifikací v koronárním řečišti byl v této studii vázán na přítomnost metabolického syndromu. I přes „rizikovější“ kardiovaskulární profil u pacientek s PCOS u nich nebyla prokázána vyšší morbidita a mortalita na ICHS [115]. Tento rozpor není zatím uspokojivě vysvětlen. Inzulínová rezistence (IR), která je klíčová z hlediska vývoje metabolického syndromu, je rizikovým faktorem ICHS i vzniku DM 2. typu [48,72,80,97,111]. Protože IR není pravděpodobně přítomna u všech žen s PCOS, mohlo by včasné vytipování těch žen s PCOS, které jsou IR ohroženy, vést k cílenější péči a preventivním opatřením právě u této rizikové skupiny [27].

### **3.2.6. Diabetes mellitus 1. a 2. typu**

Diabetes mellitus 1. a 2. typu představuje významný rizikový faktor aterosklerózy [39,61]. Riziko KVO je u diabetika mnohem vyšší než riziko u srovnatelného jedince

bez diabetu [39,93]. Vysoká hladina krevního cukru vede k tvorbě glykovaných LDL, které jsou více oxidovatelné na glykoxidované LDL [3,75,108]. Ty jsou ještě účinnějším faktorem transformace makrofágů na pěnovou buňku než samotné oxidované LDL. U nemocných s diabetes mellitus 2. typu se typicky vyskytuje hypertriacylglycerolémie a hypertenze [3].

### **3.2.7. Hyperfibrinogémie**

Byla potvrzena pozitivní korelace mezi hladinou fibrinogenu a výskytem jak ICHS, tak cerebrovaskulárních poruch [3]. Rovněž zvýšená koncentrace lipoproteinu(a) (Lp(a)), lipoproteinu s antifibrinolytickými účinky, je spojena se zvýšením rizika koronárního postižení [94,104].

### **3.2.8. Hyperhomocysteinémie**

Viz kapitola 2.1.3.

### **3.2.9. Nedostatek pohybu**

Nedostatek pohybu se významnou měrou podílí na vzniku civilizačních chorob, kdy příjem kaloricky bohatých potravin převážně živočišného původu, kouření, alkohol a stres není vyvážen odpovídající fyzickou aktivitou. Mezi civilizační choroby patří především předčasná ateroskleróza, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, hypertenze, obezita, diabetes mellitus a další. V minulosti při vysvětlování vzniku těchto chorob bylo zdůrazňováno přejídání a obezita, dnes se však zdá, že role absence fyzické aktivity je ještě významnější [97]. Pravidelná fyzická aktivita dokáže významně prolomit inzulinorezistenci, zvýšit plazmatickou koncentraci HDL-cholesterolu (HDL-Ch) a snížit triacylglyceroly (Tg) [3,72,97,93,105]. Pravidelný pohyb, definovaný jako aerobní pohybová aktivita prováděná denně (minimálně pětkrát týdně) po dobu minimálně 30 minut na dosažení 50 - 75% maximální tepové frekvence, se doporučuje k prevenci KVO v dospělém věku [105].

### **3.2.10. Faktory výživy**

Rychlost rozvoje koronární aterosklerózy i aterosklerózy v dalších lokalizacích stoupá s hladinami sérového cholesterolu (resp. LDL-Ch), triacylglyceridů (Tg) a klesá se stoupající hladinou HDL-cholesterolu (HDL-Ch) [105]. Na koncentraci těchto lipidů a lipoproteinů v krvi se vedle genetických faktorů podílí i složení a množství stravy [3,14,93,105]. Celkový příjem tuků by neměl přesáhnout 25%

energetického příjmu. Cukry ve formě polysacharidů, s omezením jednoduchých cukrů, by měly tvořit 60% energetického příjmu, bílkoviny pak zbylých 15% [93,105].

### 3.2.10.1. Mastné kyseliny

Je pro ně typické, že k vzestupu cholesterolémie (T-Ch) vedou nasycené mastné kyseliny a polyenové mastné kyseliny vedou k jejímu poklesu [3]. Nasycené mastné kyseliny, t.j. kyseliny myristová (C:14) a laurová (C:12), mají větší vliv na cholesterolémii než palmitová kyselina (C:16). Palmitová kyselina se ale v potravě vyskytuje významně více. U monoenových mastných kyselin byl nalezen neutrální vztah k cholesterolémii nebo mírný vliv na pokles tohoto parametru [3]. Tabulka č. 17 uvádí dělení mastných kyselin.

Tabulka č. 17 – Dělení mastných kyselin (MK) [3]

	typ MK	zdroj
Nasycené mastné kyseliny	laurová (C:12), myristová (C:14), palmitová (C:16)	živočišné tuky
Monoenové mastné kyseliny	olejová	slunečnicový a olivový olej
Polyenové mastné kyseliny (omega -6 MK)	linolenová	sójový, slunečnicový, kukuřičný olej
Polyenové mastné kyseliny (omega -3 MK)	eikosapentaenová (EPA) dekosahexaenová (DHA)	ryby

Z výše uvedeného vyplývá, že cholesterolémie je ovlivněna jednak množstvím cholesterolu obsaženým v dietě, ale i poměrem polyenových a nasycených (saturovaných) mastných kyselin (P/S) [3,14,93,105]. U diet s vysokým poměrem P/S má přívod cholesterolu mnohem menší vliv na cholesterolémii (T-Ch) [3].

V současné době se hojně diskutuje o možném aterogenním účinku trans-formy mastných kyselin [3,97,105]. Hlavním zdrojem těchto látek v potravě jsou některé ztužené rostlinné tuky a potravinářské výrobky z nich. Dieta bohatá na trans-formy mastných kyselin zvyšuje hladinu LDL-cholesterolu (LDL-Ch), podobně jako některé nasycené mastné kyseliny, na rozdíl od nich však snižuje i hladinu HDL-cholesterolu

(HDL-Ch). Rozsáhlá prospektivní epidemiologická studie prokázala závislost mezi velikostí příjmu trans-forem mastných kyselin a zvýšeným výskytem ischemické choroby srdeční [3].

Snížení hladiny cholesterolu je možné dosáhnout rostlinnými steroly, tj. látkami snižujícími absorpci cholesterolu ve střevě [14]. Rostlinné steroly se vyskytují v rostlinných olejích pouze v nízké dávce. Jejich zdrojem ve výživě jsou tzv. „funkční potraviny“, které jsou rostlinnými steroly obohaceny („Flora pro activ“). Výsledkem přidání rostlinných sterolů je snížení celkového cholesterolu (T-Ch) až o 10% [14]. Optimální dávka je 2 g/den.

### **3.2.10.2. Prooxidačně a antioxidačně působící látky**

Dnes se považuje za prokázané, že se při vzniku a rozvoji aterosklerotického plátu významně uplatňují zánětlivé procesy. Ateroskleróza je chápána jako chronické zánětlivé onemocnění [3,98]. Zásadní roli v zahájení a dalším rozvoji zánětlivých změn cévní stěny mají modifikované, nejčastěji oxidované LDL. Při oxidaci se uplatňuje zejména hydroxylový radikál (OH) [70,97,75]. Tento proces je u diabetiků podporován glykací a hovoří se o glykooxidaci, a proto představuje diabetes závažný rizikový faktor aterosklerózy [3,75,39,61,97]. Poměr mezi protioxidačně a prooxidačně působícími faktory rozhoduje, zda a do jaké míry budou LDL částice oxidovány. Vytváří tedy významný faktor, který koriguje důsledky samotné výše hladiny LDL či cholesterolu [3].

Mezi antioxidačně působící látky patří kromě vitamínu C a E ještě  $\beta$ -karoten a selen [3]. Z prooxidačních faktorů je sledován zejména vliv železa [3,97]. Na seznamu rizikových faktorů aterosklerózy se hladiny zásobního železa objevily počátkem osmdesátých let 20. století. Podle jedné finské studie se u mužů s hladinou plazmatického ferritinu nad 200  $\mu\text{g/l}$  vyskytoval akutní infarkt myokardu 2,2krát častěji než u mužů, jejichž hodnoty byly na začátku studie pod 200  $\mu\text{g/l}$  [83]. Naproti tomu práce z Bostonu z roku 2008, která prospektivně posuzovala zásoby železa u žen a výskyt koronární příhody, vztah vyšších hladin ferritinu a ICHS nepotvrdila [96]. Ženy mají obecně železa méně než muži patrně v důsledku ztrát krve při menstruaci [18]. Kromě genetických faktorů se na zvyšování zásob železa v organismu podílí složení stravy [70,97].



### **3.2.11. Psychologické faktory**

Psychický stres má dlouhodobý vliv na tepny člověka a podporuje vývoj aterosklerózy [3]. Množí se důkazy, že deprese, osamění a přílišný pracovní stres umožňují vznik infarktu stejně jako vysoký cholesterol, vysoký krevní tlak nebo kouření [3]. V doporučeních, která byla vypracována výborem České společnosti pro aterosklerózu, se uvádí, že je třeba „naučit se“ předcházet stresu, vyhýbat se stresovým situacím anebo případný stres prožívat méně dramaticky, tj. stát se ke stresu rezistentní [105].

## **4. Změny lipidového metabolismu v souvislosti s těhotenstvím**

### **4.1. Změny metabolismu v těhotenství obecně**

Těhotenství a porod představují fyziologické procesy, které jsou spojeny s dalekosáhlými změnami funkce různých orgánových systémů s cílem přizpůsobit mateřský organizmus specifickým požadavkům podmíněným těhotenstvím a zajistit růst a vývoj plodu.

#### **4.1.1. Změny lipidového metabolismu v časném těhotenství**

Metabolismus cukrů a tuků je úzce provázán. V časném těhotenství lze pozorovat zvýšenou vnímavost k inzulinu při současném mírném vzestupu jeho produkce. Ve srovnání se situací v netěhotném stavu se tato vystupňovaná vnímavost k inzulinu projevuje snížením hladiny krevního cukru na lačno, u inzulindependentních diabetiček pak zvýšeným rizikem hypoglykémie v časném těhotenství [3,43]. Zvýšený přívod potravy společně s mírným postprandiálním hyperinzulinismem vytvářejí proto ideální podmínky pro lipogenezi, tzv. facilitovaný anabolismus [3,43].

#### **4.1.2. Změny lipidového metabolismu v druhé polovině těhotenství**

Druhá polovina těhotenství je charakterizována zvyšující se spotřebou glukózy plodem a placentou. Jak metabolismus plodu, a tím i jeho růst, tak na energii náročný metabolismus placenty jsou přímo závislé na mateřské glykémii, protože glukóza je hlavním substrátem pro metabolismus fetoplacentární jednotky. Prostup glukózy placentou je urychlován transportním systémem závislým na přenašeči (GLUT-3) [3]. Glykémie plodu se mění v bezprostřední závislosti na glykémii matky. Je brzděna spotřeba glukózy mateřskými tkáněmi a je stimulována novotvorba glukózy (glukoneogeneza) v játrech [3]. To se děje pod vlivem placentárních hormonů (17- $\beta$  estradiolu, placentárního laktogenu, prolaktinu i progesteronu) i pod vlivem v těhotenství zvýšeně vylučovaných glukokortikoidů [2,3,47,50,63,69,73]. Placentární laktogen (hPL) má silné lipolytické působení [70]. Mastné kyseliny a ketolátky cirkulující v plazmě ve zvýšených koncentracích slouží místo glukózy jako substrát pro energetický metabolismus v mateřských tkáních. Přes tyto glukózu šetřící

mechanismy, které zajišťují zásobování placenty a plodu, dochází k dalšímu poklesu glykémie na lačno, která dosahuje ve druhém trimestru nejnižších hodnot [3]. Z výše uvedeného vyplývá, že v druhé polovině těhotenství dominuje lipolýza a uvolňování lipidů, které jsou k dispozici mateřskému metabolismu jako náhradní zdroj energie, aby byla šetřena glukóza, která je důležitým substrátem pro energetickou potřebu plodu [2,3,47,50,63,69,73].

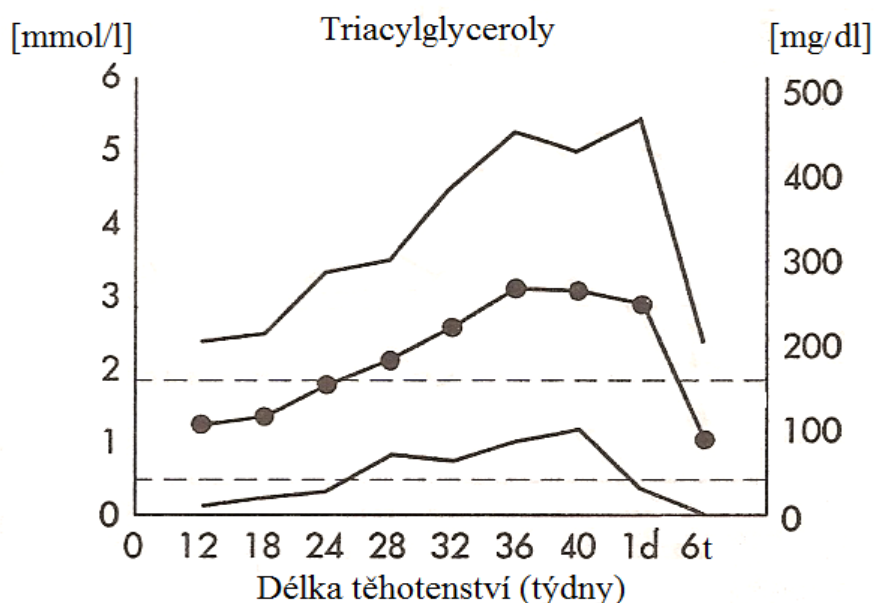
#### **4.2. Změny plazmatických hladin lipidů a lipoproteinů v těhotenství**

Převážná většina plazmatických lipidů a lipoproteinů vykazuje v druhé polovině gravidity zřetelný vzestup. Mnoha autory byla opakovaně prokázána silná korelace mezi hladinami těhotenských hormonů (17-beta estradiolu, placentárního laktogenu, prolaktinu, progesteronu) a koncentracemi lipidů a lipoproteinů [2,3,47,50,63,69,73]. Ke zvyšování hladin převážné většiny plazmatických lipidů a lipoproteinů dochází i přes současnou těhotenskou hydrémii, tj. zvýšení intravazálního prostoru o 1,5 litru tekutin, kdy je přírůstek objemu plazmy vyšší než přírůstek objemu erytrocytů. Zvýšená hladina prolaktinu (PRL) inhibuje lipoproteinovou lipázu (LPL) [2,3,63,114].

##### **4.2.1. Změny plazmatické hladiny triacylglycerolů v průběhu těhotenství**

Hladiny triacylglycerolů (Tg) se na konci gravidity zvyšují o 200 až 400%. Hypertriacylglycerolémie je odrazem zvýšení plazmatických VLDL, kde triacylglyceroly (Tg) tvoří až 55% obsahu těchto lipoproteinů [2,3,47,50,63,69,73].

Volné mastné kyseliny a glycerol v těhotenství mírně klesají až do počátku třetího trimestru, kdy se začínají zvyšovat až do 38. týdne těhotenství. Tento pozdní vzestup, zejména v hodnotách na lačno, a současná přítomnost ketolátek ukazují na mobilizaci tuků z tukové tkáně, nejspíše vlivem humánního placentárního laktogenu (hPL) a kortizolu. Mluví se o akcelerovaném hladovění [3]. Zvýšení cirkulujících volných mastných kyselin (VMK) je důležitým alternativním energetickým substrátem v období, kdy požadavky na přívod glukózy mohou přesáhnout její nabídku. Zatímco triacylglyceroly a cholesterol přes placentu nepřecházejí, volné mastné kyseliny přes placentu volně difundují [3]. Obrázek č. 8 zobrazuje změny v hladinách triacylglycerolů (Tg) od 12. týdne těhotenství do konce šestinedělí.



Obrázek č. 8 – Plazmatické triacylglyceroly (Tg) v průběhu těhotenství a 6 týdnů po porodu (tečkovaná čára odpovídá 50. percentilu hodnot v jednotlivých týdnech, plná čára odpovídá  $\pm 2$  SD, přerušovaná linie zobrazuje horní a dolní hranici referenčních hodnot pro netěhotný stav, zde 97,5. a 2,5. percentil) [10].

#### 4.2.1.1. Hladiny triacylglycerolů (Tg) a riziko preeklampsie

Existují práce poukazující na to, že je dyslipidémie na počátku gravidity spojena s vyšším rizikem vývoje preeklampsie. Ve studii amerických autorů [31] bylo vyšetřováno 567 těhotných žen, jejichž naměřené hodnoty triacylglycerolů (Tg) na počátku gravidity byly rozděleny do tercilů. Ty ženy, jejichž hodnota se umístila v nejvyšším tercilu, měly 4,15krát vyšší riziko preeklampsie než ty, jejichž hodnota se umístila v nejnižším tercilu. Autoři studie ale neprokázali, že by existoval vztah mezi nízkými koncentracemi HDL-cholesterolu (HDL-Ch) a rizikem vývoje preeklampsie [31]. Spojení dyslipidémie a rizika preeklampsie je přijatelné a kompatibilní s tím, co je známo o patofyziologii preeklampsie. V literatuře jsou dostupné tři hypotézy, které popisují onu možnou souvislost [31,86].

Za prvé: zvýšené hladiny lipidů a lipoproteinů mohou vyvolat endoteliální dysfunkci zvýšením oxidativního stresu s nadbytečnou tvorbou oxidových aniontů. Dále může dyslipidémie narušit trofoblastickou invazi a zahájit kaskádu patofyziologických dějů, které vedou k rozvoji preeklampsie [86]. Nahromadění

triacylglycerolů (Tg) v buňkách endotelu je spojeno se sníženým uvolňováním prostacyklinu ( $\text{PGI}_2$ ) a zvýšenou syntézou tromboxanu ( $\text{TXA}_2$ ), což predisponuje cévu ke zvýšení tonu. Vzestup triacylglycerolů (Tg) je také spojen se změnami LDL-cholesterolu (LDL-Ch), a to s formací většího počtu malých denzních LDL částic, které více poškozují endoteliální buňky [86,89]. Ty pak ve zvýšené míře produkují tromboxan ( $\text{TXA}_2$ ), látku s vasokonstrikčním efektem [86,89].

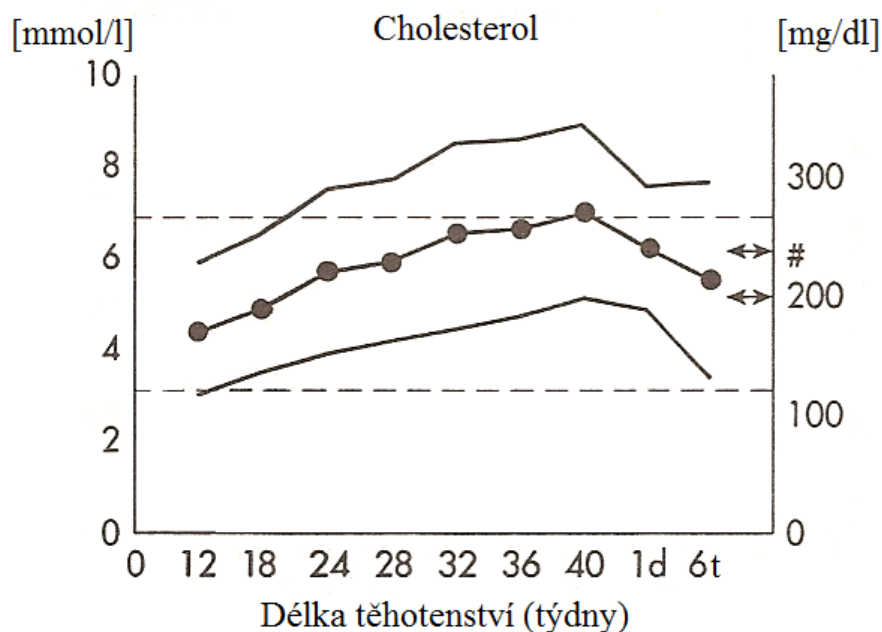
Za druhé: zvýšená aktivita lipoproteinové lipázy (LPL) u žen s preeklampií proti normotenzním kontrolám zvyšuje hladinu volných mastných kyselin (VMK) v krvi [31]. VMK jsou dále vychytávány endotelem, kde jsou zpět esterifikovány na triacylglyceroly (Tg).

Za třetí: ženy s anamnézou preeklampsie mají vyšší BMI než ženy odpovídajícího věku bez preeklampsie [60]. Společným jmenovatelem by mohl být metabolický syndrom (MS) neboli syndrom inzulínové rezistence [31,60]. Pacientky s preeklampií mají vyšší koncentrace inzulínemie na lačno, vyšší koncentrace lipidů a koagulačních faktorů roky po porodu [60]. A tak genetické faktory i faktory prostředí, které přispívají k vývoji metabolického syndromu a s ním spojenými cévními změnami, mohou hrát důležitou roli při vývoji preeklampsie [31,60].

#### **4.2.2. Změny plazmatické hladiny cholesterolu v průběhu těhotenství**

Plazmatický cholesterol (T-Ch) se v graviditě zvyšuje o 25 až 50%. Jeho vzestup je nejspíše způsoben zvýšenou syntézou a sníženým katabolismem [2,3,47,50,63,69,73].

Obrázek č. 9 zobrazuje změny v hladinách cholesterolu (T-Ch) od 12. týdne těhotenství do konce šestinedělí.



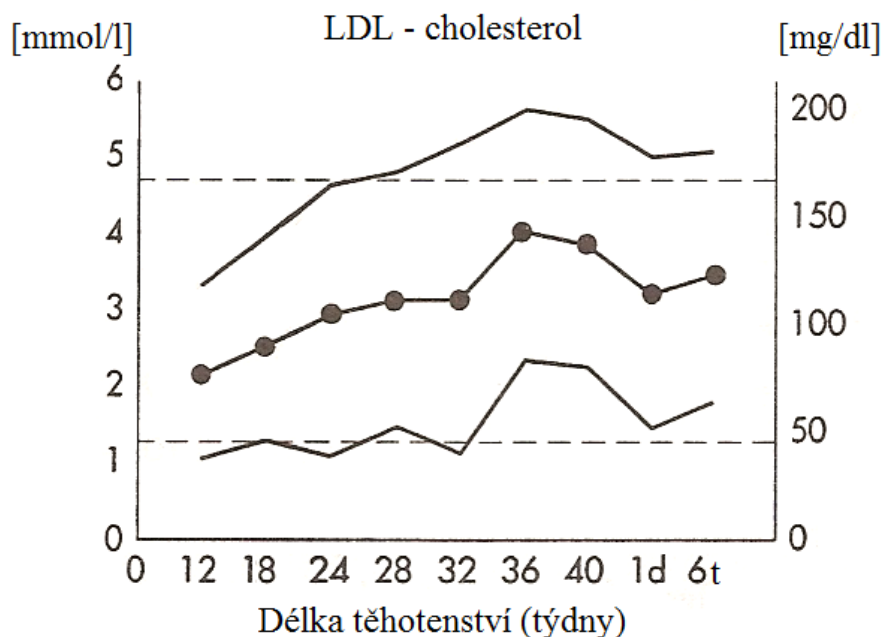
Obrázek č. 9 – Plazmatický cholesterol (T-Ch) v průběhu těhotenství a 6 týdnů po porodu (tečkovaná čára odpovídá 50. percentilu hodnot v jednotlivých týdnech, plná čára odpovídá  $\pm 2$  SD, přerušovaná linie zobrazuje horní a dolní hranici referenčních hodnot pro netěhotný stav, zde 97,5. a 2,5. percentil) [10].

Zvýšená hladina cholesterolu v krvi umožňuje zvýšit dodávku cholesterolu, který je důležitý pro syntézu placentárních hormonů [50].

#### 4.2.3. Změny plazmatické hladiny LDL-cholesterolu v průběhu těhotenství

V průběhu těhotenství se zvyšuje LDL cholesterol (LDL-Ch) a dosahuje nejvyšších hladin ve třetím trimestru. Různí autoři udávají zvýšení v rozmezí od 36 do 70% [2,3,47,50,63,69,73].

Obrázek č. 10 zobrazuje změny v hladinách LDL-cholesterolu (LDL-Ch) od 12. týdne těhotenství do konce šestinedělí.



Obrázek č. 10 – Plazmatický LDL- cholesterol (LDL-Ch) v průběhu těhotenství 6 týdnů po porodu (tečkovaná čára odpovídá 50. percentilu hodnot v jednotlivých týdnech, plná čára odpovídá  $\pm 2$  SD, přerušovaná linie zobrazuje horní a dolní hranici referenčních hodnot pro netěhotný stav, zde 97,5. a 2,5. percentil) [10].

Jak prokazuje mnoho autorů, těhotenská hyperlipidémie je hormonálně podmíněna [2,47,50,63,69,73]. Všechny lipidy a lipoproteiny prokazují silnou korelaci s hladinami estrogenů, většina z nich je silně korelována i s hladinou progesteronu. Nejsilnější korelace byla prokázána mezi hladinou triacylglycerolů a estrogenů [2,47,50,63,69,73]. Malé dávky estrogenů zvyšují aktivitu LDL receptorů, a tak urychlují katabolismus LDL-cholesterolu a následně snižují LDL-cholesterol v séru. Vysoké hladiny estrogenů zvyšují i syntézu a sekreci na triacylglyceroly bohatých VLDL. Vzestup LDL-cholesterolu je pak důsledkem katabolismu zvýšené hladiny jeho substrátu, kterým jsou VLDL [3].

Lipoproteiny o nízké hustotě (LDL-Ch) se dále dělí na subfrakce s rozdílným aterogenním potenciálem (LDL-I, LDL-II, LDL-III, LDL-IV) [89,118]. Malé denzní LDL částice (LDL-III a LDL-IV, částice menší  $< 25,5\text{nm}$ ), na rozdíl od větších a více stabilních LDL-I a LDL-II (částice  $> 25,5\text{nm}$ ), podléhají snadněji oxidaci a je u nich redukována afinita k receptoru [3,97]. Malé denzní LDL částice jsou vysoce

aterogenní, vedou k endoteliální dysfunkci a podporují tvorbu pěnových buněk. Je dobře známo, že jejich zvýšená hladina je významným rizikovým faktorem kardiovaskulárního onemocnění (KVO) [5,22,37,53,65,95,118].

Sattar N. a kol. stanovovali LDL subfrakce u zdravých těhotných žen s tímto závěrem: spolu se vzestupem plazmatických hladin triacylglycerolů (Tg) se mění u některých těhotných podíl LDL částic tak, že stoupají hladiny malých denních LDL částic (LDL-III). Čím vyšší jsou hladiny triacylglycerolů na počátku těhotenství nebo k čímu vyššímu vzestupu v průběhu těhotenství dojde, s tím větší pravděpodobností dojde k formaci malých denních LDL částic. Neexistuje lineární závislost mezi hladinou triacylglycerolů a tvorbou malých denních LDL částic, ale existuje určitý práh. Tento práh se u různých těhotných liší. Rovněž se mezi těhotnými liší gestační stáří, ve kterém jistá hladina triacylglycerolů (Tg) vyvolá zvýšenou tvorbu LDL-III částic [89].

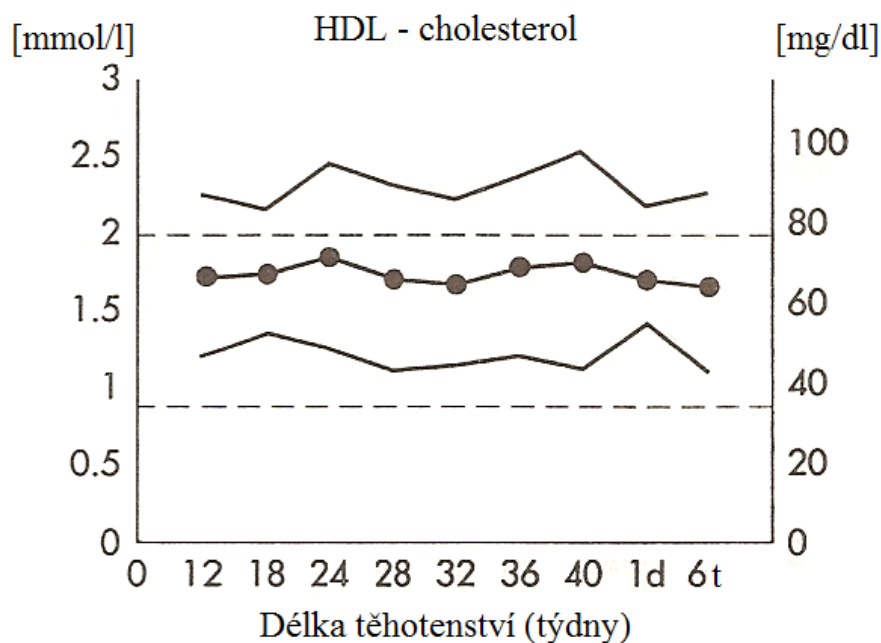
#### **4.2.4. Změny plazmatické hladiny HDL-cholesterolu v průběhu těhotenství**

Změny v hladinách HDL-cholesterolu v průběhu těhotenství jsou popisovány různými autory odlišně. Někteří neprokazují žádné změny, jiní prokázali malý vzestup HDL-cholesterolu (HDL-Ch) v prvním trimestru. Vzestup dosáhl maxima ve druhém trimestru (vzestup o 25%) a poté následoval statisticky významný pokles v posledním trimestru [47,73].

Posledně jmenovaní autoři ve své práci dále prokázali slabou pozitivní korelaci mezi HDL-Ch a hladinami estrogenů a v pozdním těhotenství slabou negativní korelaci mezi HDL-Ch a hladinou progesteronu [73]. Gestageny jsou s největší pravděpodobností odpovědné za pokles HDL-Ch v posledním trimestru. Estrogeny a gestageny ovlivňují i hladinu HDL částic snižováním a zvyšováním aktivity hepatální lipázy (HL) [3]. Řada autorů se snažila definovat referenční hodnoty pro lipidy a lipoproteiny v těhotenství [50,73]. Nízké hladiny HDL-cholesterolu (hodnoty pohybující se pod 5. percentilem ve třetím trimestru těhotenství) jsou považovány za významné s ohledem na negativní korelaci mezi HDL-Ch a postižením koronárních arterií [105].

Obrázek č. 11 zobrazuje změny v hladinách HDL-cholesterolu (HDL-Ch) od 12. týdne těhotenství do konce šestinedělí.





Obrázek č. 11 – Plazmatický HDL-cholesterol (HDL-Ch) v průběhu těhotenství a 6 týdnů po porodu (tečkovaná čára odpovídá 50. percentilu hodnot v jednotlivých týdnech, plná čára odpovídá  $\pm 2$  SD, přerušovaná linie zobrazuje horní a dolní hranici referenčních hodnot pro netěhotný stav (zde 97,5. a 2,5. percentil) [10].

#### 4.2.5. Změny plazmatické hladiny apoproteinu A-I (apo A-I) v průběhu těhotenství

Apoprotein A-I je hlavním apoproteinem lipoproteinu o vysoké denzitě (HDL-cholesterolu) [3,63,70,73,91,118]. Polští autoři [73] udávají vzestup tohoto apoproteinu o 32% v průběhu těhotenství a uvádějí hodnoty odpovídající 5., 10., 50., 90. a 95. percentilu v jednotlivých trimestrech (viz tabulka č. 18).

Tabulka č. 18 – Plazmatické koncentrace apoproteinu A-I (apo A-I) v jednotlivých trimestrech těhotenství (g/l) [73]

apoprotein		5. percentil	10. percentil	50. percentil	90. percentil	95. percentil
Apo A-I	I	1,18	1,25	1,65	2,08	2,26
	II	1,41	1,48	1,86	2,39	2,48
	III	1,42	1,54	2,00	2,48	2,61

Autoři uvádějí, že hodnoty apoproteinu A-I (apo A-I) odpovídající 5. percentilu jsou u těhotných žen ve druhém a třetím trimestru téměř shodné s hodnotami 50. percentilu netěhotných kontrol [73]. Zdá se, že vedle antiaterogenních vlastností má apo A-I význam pro vývoj plodu. Podle Knoppa a kol. existuje pozitivní korelace mezi apoA-I a porodní hmotností plodu. Autor vyslovuje domněnku, že HDL, zvláště jeho subfrakce HDL<sub>2</sub>, hraje roli v dodávce cholesterolu k placentě [50].

#### 4.2.6. Změny plazmatické hladiny apoproteinu B (apo B) v průběhu těhotenství

Plazmatické hladiny apoproteinu B (apo B) stoupají v průběhu gravidity a dosahují vrcholu ve třetím trimestru [63,69,73,81]. Piechota a kol. uvádí v souboru 719 zdravých těhotných průměrný vzestup o 56% [73]. Hodnoty apo B v jednotlivých trimestrech ukazuje tabulka č. 19.

Tabulka č. 19 – Plazmatické koncentrace apoproteinu B (apo B) v jednotlivých trimestrech těhotenství (g/l) [73]

apoprotein		5. percentil	10. percentil	50. percentil	90. percentil	95. percentil
apo B	I	0,46	0,51	0,80	1,12	1,16
	II	0,68	0,75	1,05	1,36	1,47
	III	0,89	0,94	1,32	1,77	1,92

Hyperlipoproteinémie provázející těhotenství je unikátní tím, že při ní dochází k vzestupu jak LDL, tak HDL lipoproteinů [2,47,50,63,69,73]. Pro odvození míry rizika kardiovaskulárního onemocnění mimo těhotenství byla navržena celá řada aterogenních indexů (viz příloha č. 3.8). Jako nejspolehlivější aterogenní index je uváděn poměr apo B/apo A-I, nejlépe totiž odráží „rovnováhu cholesterolu“, tj. přítomnost aterogenních a antiaterogenních částic v organismu [14,105]. Vzestup hladiny LDL-cholesterolu (LDL-Ch) a apoproteinu B (apo B) v těhotenství je do značné míry vykompenzován vzestupem HDL-cholesterolu (HDL-Ch) a apoproteinu A-I (apo A-I). Piechota a kol. srovnával vypočítané indexy (apo B/apo A-I) u zdravých 719 těhotných s 65 netěhotnými kontrolami (bez hormonální antikoncepce) a uzavírá, že lipoproteinový profil je u těhotných žen v prvním trimestru méně aterogenní než u jejich netěhotných kontrol a naopak více aterogenní v pozdní graviditě [73].

#### 4.2.7. Změny plazmatické hladiny lipoprotein(a) (Lp(a)) v průběhu těhotenství

Lipoprotein(a) je aterogenní lipoprotein. Je strukturálně podobný lipoproteinu o nízké hustotě (LDL), obsahuje totiž LDL částici s apo B, na kterou je disulfidickým můstkem navázán apoprotein(a). Apo(a) se sestává z domén, tzv. kringlů (kringl - z dánštiny preclík). Existuje 11 variant kringlů a opakování kringlu IV typu 2 odpovídá za rozdílnou velikost apo(a) (420 - 840 kD) [119]. Mezi velikostí izoformy apo(a) a plazmatickou koncentrací Lp(a) existuje negativní korelace [62,76,119,104]. Na rozdíl od černošské populace, vykazuje distribuce Lp(a) u kavkazské rasy typické logaritmicko-normální rozdělení s pravostranným zešikmením a dosahuje polovičních hodnot s mediánem koncentrace Lp(a) 140 mg/l [62]. Ke statistickému zpracování nelze proto u kavkazské rasy použít parametrických testů.

Apoprotein(a) je strukturálně velmi podobný plazminogenu, tj. prekursoru fibrinolytického enzymu plazminu [3,119]. Kompetitivní vazba lipoprotein(a) na endotelové receptory pro plazminogen redukuje fyziologickou fibrinolytickou aktivitu plazminogenu a je odpovědná za protrombogenní účinek tohoto lipoproteinu [3,62,76,94]. Koncentrace lipoprotein(a) je geneticky determinována a nedá se ovlivnit stravou ani známými hypolipidemiky [3,105]. Gen kódující apolipoprotein(a) je umístěn na dlouhém raménku 6. chromozomu (q26-27) v blízkosti genu pro plazminogen [62,119]. Koncentrace Lp(a) u lidí značně kolísají a mohou být nižší než 10 mg/l i vyšší než 1000 mg/l. Dvojnásobné průměrné koncentrace jsou uváděny u Američanů černošského původu [62]. Lipoprotein(a) je považován za rizikový faktor aterosklerózy [94,104,119]. Epidemiologické studie prokázaly zvýšené riziko předčasného postižení koronárních arterií a zvýšenou incidenci KVO u osob se zvýšenými hladinami Lp(a) a to nezávisle na hladinách LDL-cholesterolu [94]. U pacientů se zvýšenými hladinami Lp(a) i LDL-Ch se relativní riziko dále zvyšuje [94]. Riziko postižení koronárních arterií je zvýšeno šestkrát u jedinců s hladinou lipoprotein(a) > 500mg/l a současně zvýšenou hladinou LDL-Ch [104]. Lp(a) je rovněž nezávislým rizikovým faktorem pro postižení mozkových arterií [94]. Naopak překvapivě vysoké hladiny Lp(a) ve stáří jsou spojovány s dlouhověkostí. Vysvětlením tohoto faktu je možné hledat právě v jeho roli při reparaci tkání, hojení ran a protinádorovému působení [119]. U žen po menopauze dochází, pravděpodobně vlivem nedostatku estrogenů, k vzestupu hladiny Lp(a) o 10 - 30%. Terapie estrogeny naopak hladinu Lp(a) snižuje [119]. Studie popisující hladiny Lp(a)

v průběhu fyziologického těhotenství se různí v závěrech [62,81,85]. Sattar ale poukazuje na to, že příčinou rozdílných výsledků je nejednotná metodika stanovení Lp(a) a malé počty pacientů v souborech [85].

Těhotenství je stav provázený zvýšenými hladinami plazmatických lipidů a hypofibrinolýzou, která má svůj význam po odloučení placenty. Neexistují jednotné názory na změny v hladinách Lp(a) v průběhu těhotenství. V závislosti na zdroji se buď hladiny Lp(a) během těhotenství nemění, mírně klesají, nebo stoupají do 20. týdne, kdy dosahují 1,5 násobku hodnoty v 10. týdnu gravidity a tato hodnota je udržována do pozdního těhotenství [63,50,62]. Sattar a kol. prokazuje dvojnásobný, ale postupný vzestup hladiny Lp(a) mezi 10. až 35. týdnem normálního těhotenství [85]. Tato nejednotnost v závěrech je dána různými technikami stanovení (ELISA, immunoturbidimetrie, RIA metody nebo nefelometrie) a užitím různých protilátek s rozdílnou vazbou na isoformy rozdílné velikosti [70,118].

Blokáda fibrinolýzy apoproteinem(a) vedla k úvaze o roli Lp(a) u preeklampsie. Depozita fibrinu, trombózy a infarkty spirálních arterií placenty jsou velmi podobné změnám u aterosklerózy [85,113]. Objevují se i kazuistiky dávající do souvislosti vysoké hladiny Lp(a) u matky a závažnou hypotrofizaci plodu [62]. Sattar a kol. studoval hladiny Lp(a) u žen s preeklampií. Lp(a) nebyl signifikantně zvýšen u žen s preeklampií ve srovnání se zdravými těhotnými kontrolami [85]. Uzavírá proto, že není pravděpodobné, že by Lp(a) hrál roli v patofyziologii této poruchy. Wang a kol. prokazuje opak, tj. prokazuje signifikantně zvýšené hladiny Lp(a) u žen s preeklampií a to v závislosti na závažnosti onemocnění [113]. Změny spirálních arterií podobné aterosklerotickému poškození tepen snižují při preeklampsii průtok placentou. Změny zahrnují poškození endotelu, nahromadění fibrinu a destiček spolu s makrofágy bohatými na tukové látky. O lipoproteinu(a) je známo, že se účastní reparace tkání [119]. Transportuje cholesterol, dodává ho ve velkém množství poškozeným endoteliálním buňkám a podporuje jejich regeneraci. Takto vysvětlují autoři článku roli Lp(a) v patogenezi preeklampsie [113].

#### **4.3. Těhotenstvím indukovaná hyperlipidémie**

Je dobře známo, že těhotenství provází zvýšená inzulínová rezistence (IR), která dosahuje vrcholu mezi 24. - 28. týdnem [3,10,56]. Gestační diabetes mellitus (GDM), který se vyvíjí v těhotenství a mizí po porodu, představuje riziko vývoje DM 2. typu v pozdějším životě ženy [13,23,40,42]. V naší české populaci je GDM postiženo cca

3 - 4% pacientek a výskyt GDM se v populaci těhotných žen zvyšuje [3]. Riziko vývoje DM 2. typu v pozdějším věku stoupá s časnou diagnózou GDM, tj. v první polovině těhotenství, s obezitou pacientky a s nutností inzulinoterapie k udržení normoglykémie [13].

Těhotenství je provázeno vedle vzestupu inzulinové rezistence také hyperlipidemií, která dosahuje svého maxima ve 3. trimestru. Nabízí se otázka, zda jsou změny v hladinách krevních tuků variabilní a tudíž geneticky determinovány. Analogicky s patologickým o-GTT je možné předpokládat, že „suprafyziologický vzestup“ krevních tuků v těhotenství s návratem k normě po porodu může předvídat vývoj dyslipidémie v pozdějším věku u predisponovaných žen [69]. Za suprafyziologický vzestup lze považovat vzestup, který je  $\geq 95.$  percentilu referenčních hodnot. V České republice nebyly stanoveny referenční hodnoty krevních tuků v těhotenství. Ve světě se tímto tématem zabývali američtí a polští autoři [50,73]. Tabulky č. 20, 21 a 22 uvádějí referenční hodnoty krevních tuků pro každý trimestr těhotenství zvlášť (dle polských autorů Wiesława Piechoty a Andrzeja Staszewského).

Tabulka č. 20 – Referenční hladiny krevních tuků u těhotných žen v prvním trimestru (\* mmol/l) [73]

	5. percentil	10. percentil	50. percentil	90. percentil	95. percentil
T-Ch*	3,60	3,86	4,96	6,19	7,17
LDL-Ch*	1,55	1,91	2,85	4,12	4,82
HDL-Ch*	0,91	1,07	1,55	2,14	2,23
Tg*	0,52	0,56	1,00	1,64	1,98

Tabulka č. 21 – Referenční hladiny krevních tuků u těhotných žen ve druhém trimestru (\* mmol/l) [73]

	5. percentil	10. percentil	50. percentil	90. percentil	95. percentil
T-Ch*	4,92	5,13	6,32	7,64	8,24
LDL-Ch*	2,31	2,59	3,78	5,15	5,61
HDL-Ch*	1,09	1,24	1,84	2,38	2,54
Tg*	1,00	1,11	1,67	2,52	2,87

Tabulka č. 22 – Referenční hladiny krevních tuků u těhotných žen ve třetím trimestru (\* mmol/l) [73]

	5. percentil	10. percentil	50. percentil	90. percentil	95. percentil
T-Ch*	5,14	5,67	7,38	9,28	9,83
LDL-Ch*	2,56	2,90	4,31	6,09	6,48
HDL-Ch*	1,04	1,11	1,63	2,28	2,46
Tg*	1,40	1,59	2,63	4,15	4,68

#### 4.4. Vztah mezi paritou a hladinami lipidů a lipoproteinů

Četné literární zdroje poukazují na vliv počtu těhotenství, ukončených ať již porodem, spontánním potratem, nebo umělým ukončením těhotenství, na postižení koronárních arterií [11,12,24,35,59]. A přestože najdeme kazuistiky popisující infarkty myokardu u nerodivších žen, převládají studie dokládající zvýšené riziko postižení koronárních arterií u multigravid a multipar [106,11,12]. Mechanismus, kterým je vysvětlován vliv parity na postižení koronárních arterií, je dlouhodobý vliv těhotenství na rizikové faktory KVO, jako jsou hladiny lipoproteinů [11,12]. Zvýšená hladina triacylglycerolů (Tg), cholesterolu (T-Ch) a LDL-cholesterolu (LDL-Ch) po porodu opět klesá. U triacylglycerolů je tento pokles rychlý, u LDL-cholesterolu může trvat měsíce, než je dosaženo výchozích hodnot [11,12]. HDL-cholesterol dosahuje nejvyšších hodnot ve druhém trimestru těhotenství, poté v termínu porodu jeho hladina klesá na hodnoty o 15% vyšší, než byly hodnoty výchozí [73]. Objevují se důkazy o tom, že HDL-cholesterol po porodu klesá [12,35,59].

Dlouhodobým vlivem těhotenství na hladiny lipoproteinů se zabývala studie CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) [59]. Cílem této prospektivní studie bylo identifikovat podstatné faktory hrající roli při vývoji kardiovaskulárního postižení u mladých dospělých ve věku od 18 do 30 let. Jednalo se o multicentrickou studii (Birmingham, Alabama; Chicago, Illinois; Minneapolis, Minnesota; Oakland, California), které se účastnilo 5115 dospělých, z toho 2787 žen. Byly analyzovány hladiny lipoproteinů na začátku studie a pak dále v pětiletém, sedmiletém a desetiletém intervalu. Při každém vyšetření byl zjišťován BMI, poměr pas-boky (WHR), průměrný denní příjem alkoholu, fyzická aktivita, kouření a užívání hormonální antikoncepce. Z konečného zpracování byly vyloučeny ty ženy, které

nedokončily studii, a dále ty, které byly těhotné nebo kojily v době plánovaného odběru. Pokud ženy porodily, byl odběr proveden alespoň 3 měsíce po porodu. V konečném hodnocení byly zpracovány údaje od 1952 žen a při statistickém zpracování byly dále zohledněny výše uvedené proměnné (BMI, poměr pas-boky, průměrný denní příjem alkoholu...). Podle porodnické anamnézy byly ženy rozděleny do několika skupin. Jako „krátká těhotenství“ byla označena ta těhotenství, která skončila umělým nebo samovolným potratem a která netrvala déle než 20 týdnů. Těhotenství trávající více než 20 týdnů byla počítána jako porod. Ženy byly proto rozděleny do skupin: P0 (žádné těhotenství), P1 (jeden nebo více samovolných či umělých potratů a jeden nebo více těhotenství trávajících méně než 20 týdnů), B1 (jeden porod) a B2 (dva a více porodů). Již na počátku studie byl zjištěn statisticky významný rozdíl v hladině HDL-cholesterolu s ohledem na předcházející porodnickou anamnézu. U skupiny B2 (dva a více porodů) byly hladiny HDL-cholesterolu statisticky významně nižší než u P0 (žádné těhotenství) a staticky významný rozdíl přetrvával i po zohlednění výše uvedených proměnných (rasa, BMI, poměr pas-boky, fyzická aktivita, průměrný denní příjem alkoholu...). Výsledky studie CARDIA ukazují, že těhotenství, zvláště pak porod prvního dítěte má negativní vliv na hladiny HDL-cholesterolu (pokles o 3 až 4 mg/dl po prvním porodu, tj. 0,08 až 0,10 mmol/l) [59].

I když existují studie s protichůdnými závěry, z posledního přehledu literatury vyplývá [11,12,35,59], že s počtem porodů stoupá riziko postižení koronárních arterií. Studie, které tento efekt nepotvrdily, zahrnovaly pouze období několika týdnů po porodu [24]. Doba, po kterou má těhotenství vliv na pozorované snížení hladin HDL-cholesterolu, není známa. Ve studii CARDIA byly ženy vyšetřovány alespoň 3 měsíce po porodu a efekt prvního těhotenství na hladinu HDL-cholesterolu přetrvával po celých deset let sledování a nebyl závislý na váze a jejím přírůstku ani na jiných sledovaných změnách v chování (kouření, fyzická aktivita...) [59]. Ve studii CARDIA chyběl údaj o délce kojení u žen, které před vstupem do studie nebo během studie porodily. Práce Knoppa a kol. poukazují na vyšší hladiny HDL-cholesterolu a rychlejší návrat triacylglycerolů k výchozím hodnotám u kojících žen [50]. Tento efekt laktace mohl vést ve studii CARDIA k podhodnocení negativního vlivu těhotenství na hladiny HDL-cholesterolu.

#### 4.5. ICHS u žen ve fertilním věku

U žen ve fertilním věku je arteriosklerotické postižení koronárních arterií velmi neobvyklé, infarkt myokardu (IM) se objevuje během těhotenství velmi zřídka, literatura uvádí incidenci 1 na 10 000 porodů [4,10,21,33,90,106]. Ženy z důvodu budování kariéry stále více odkládají svá těhotenství a ne zřídka se již setkáváme s těhotenstvím na konci čtvrté nebo na počátku páté dekády života. V tomto věku existuje větší riziko aterosklerotického postižení koronárních arterií (věk-neovlivnitelný rizikový faktor aterosklerózy). Mortalita na infarkt myokardu (IM) je v těhotenství podobná mortalitě na IM v netěhotném stavu. Přesto poslední trimestr těhotenství, kdy je zátěž oběhu největší, významně zvyšují riziko úmrtí [4,9,21,33,90,106]. Riziko úmrtí rovněž stoupá za situace, kdy porod následuje ve čtrnácti dnech po IM, kdy nedošlo k řádné náhradě ischemií postižené svaloviny jizvou [4,10].

U žen ve fertilním věku patří k rizikovým faktorům infarktu myokardu kouření (nejvýznamnější rizikový faktor), užívání hormonální antikoncepce, rodinná anamnéza infarktu myokardu před 50. rokem věku, hypertenze, diabetes mellitus, familiární hyperlipoproteinémie a trombofilní stavy (Leidenská mutace V. koagulačního faktoru, antifosfolipidové protilátky, deficit proteinu C, proteinu S a antitrombinu III) [10,90,106].

Vedle arteriosklerózy, jejíž incidence je obecně u žen fertilního věku malá, patří k dalším příčinám infarktu myokardu u žen v této věkové skupině kongenitální anomálie koronárních arterií, spontánní disekce koronární artérie nebo spasmus koronární artérie ať už idiopatický, nebo navozený léčbou [90]. Zastoupení příčin vedoucích k infarktu myokardu nebylo vzhledem k nízké incidenci během těhotenství a šestinedělí stanoveno. Bez ohledu na etiologii se převážná většina kardiovaskulárních příhod vyskytuje buď ve třetím trimestru, nebo do 3. měsíce po porodu [4,10,21,33,90].

Z literárního přehledu pacientek, u kterých se vyskytla spontánní disekce koronární artérie, vyplývá, že se tato nozologická jednotka vyskytuje u zdravých žen bez rizikových faktorů [90]. Etiologie je neznámá a diagnóza je obvykle potvrzena pitvou, protože nejčastější klinickou manifestací disekce koronární artérie je náhlá smrt. Riziko se zvyšuje se stoupajícím věkem matky a multiparitou [33]. Hormonální změny v těhotenství a zátěž kardiovaskulárního systému během porodu mohou vést



ke změnám v intimně koronárních arteriích, které jsou spouštěcím mechanismem disekce [10,90].

Až u jedné třetiny pacientek po infarktu myokardu v souvislosti s gestací nacházíme při koronární angiografii nepostižené cévy [4,21,33,90]. Tato skutečnost podporuje myšlenku vazospasmu jako možné příčiny vedoucí k infarktu myokardu. Příčina vazospasmu nemusí být objasněna, přesto existují léky jako: námelové alkaloidy (methylergometrin), betamimetika a bromokriptin, které mohou vazospasmus vyvolat [10]. Proto u rizikových pacientek je třeba se podání těchto léků vyhnout.

Při závažném podezření na koronární lézi je i během těhotenství indikována koronarografie [4,21]. V prvním trimestru gravidity je očekávaný přínos angiografického vyšetření třeba zvažovat proti riziku poškození plodu radiací během organogeneze. Převážná většina koronárních příhod ale proběhne v pozdní graviditě nebo po porodu. Přesto je třeba, aby všechna vyšetření proběhla tak, aby byla intervenčním kardiologem minimalizována radiační zátěž plodu. Je třeba na minimum zkrátit expozici a zajistit odstínění plodu olovnatou zástěrou. Podle konsensu expertů USA není dávka  $< 10 \text{ mSv}$  v kterémkoliv období těhotenství pro plod škodlivá [90]. (pozn.:  $1 \text{ Sv}$  je taková absorbovaná dávka, která při jakémkoliv typu ionizujícího záření vyvolá v organické látce stejný biologický účinek. Vypočítá se jako součin  $D \times Q$ .  $D$  je dávka ( $\text{Gy}$ ) a  $Q$  je jakostní faktor, různý pro různé organické látky a jednotlivé druhy ionizujícího záření). Ukončení těhotenství je doporučováno, pokud expoziční dávka překročí  $100 \text{ mSv}$ . Dávky při koronárních angioplastikách nepřesahují  $1,0 \text{ mSv}$  a nepředstavují tudíž riziko pro plod [21,90]. Porodnický tým musí být připraven na urgentní císařský řez na katetrizačním sále. Přestože patří katetrizační výkony během těhotenství k raritním, jsou v literatuře zdokumentovány případy úspěšného zavedení stentů a u trombotických příhod případy úspěšné revaskularizace a trombektomie [90,4].

Léky užívané při koronárních příhodách: heparin, betablokátory, diuretika, nitráty a nízkodávkovaná kyselina acetylosalicylová jsou považovány během těhotenství za bezpečné [33,90]. Kardioselektivní betablokátory přecházejí přes placentu a při pokusech na zvířatech bylo zdokumentováno snížení uteroplacentárního průtoku a možný vývoj intrauterinní růstové retardace. Dále byla ovlivněna odpověď kardiovaskulárního systému plodu na hypoxii [10]. Následovaly prospektivní

randomizované studie u těhotných žen, které tyto obavy nepotvrdily [10]. Pro relativně malý počet pacientek ve studiích a užití betablokátorů s odlišnými farmakologickými vlastnostmi musí být tato data opatrně interpretována. Většina betablokátorů byla podávána od 27. týdne těhotenství, a tudíž až dlouhodobé podávání může odhalit dosud nepoznané vedlejší účinky. Právě dlouhodobé podávání betablokátoru atenololu (na rozdíl od metoprololu) je spojováno s rizikem vývoje intrauterinní růstové retardace (kategorie D podle FDA) [10]. Podáváme-li betablokatory pacientům po prodělané ischemii myokardu, snižujeme nároky kladené na myokard (snížení srdeční frekvence a snížení kontrakility) a zvyšujeme jeho perfuzi (prodloužení diastolického perfuzního času při zpomalení srdeční frekvence). Tyto skutečnosti činí betablokatory v těchto indikacích nepostradatelnými [93].

V poslední době bylo získáno i více zkušeností s inhibitory glykoproteinového receptoru IIb/IIIa a thienopyridiny, které jsou užívány při angioplastikách [33,90]. Kolem porodu je dávana přednost inhibitorům glykoproteinových receptorů IIb/IIIa s krátkým poločasem a krátkým účinkem trvání (Eptifibatide, Integrilin). Tyto látky inhibují agregaci trombocytů a během PTCA a po jejím provedení brání vazbě fibrinogenu a některých dalších koagulačních faktorů na glykoproteinové receptory aktivovaných trombocytů a tím brání tvorbě trombů. Clopidogrel (Plavix) patří mezi thienopyridiny a ireversibilně inhibuje P2Y<sub>12</sub> podtyp ADP receptoru na membráně destiček, a tak zabraňuje agregaci destiček a jejich spojení fibrinovou sítí. Shohreb Shahabi a kol. podávali krátkodobě v posledním trimestru těhotenství u dvou svých pacientek clopidogrel bez komplikací [90].

I když jsou v literatuře popisovány pouze ojedinělé případy IM v souvislosti s gestací, je třeba u těhotné s bolestmi na hrudi na tuto diagnózu pomýšlet, a to i u pacientek bez rizikových faktorů, zvláště pokud se tyto obtíže objeví v posledním trimestru nebo krátce po porodu [4,21,33,90].

## 5. Cíle disertační práce

1) Porovnat dynamiku parametrů lipidového spektra v průběhu těhotenství mezi jednotlivými skupinami těhotných žen (zdravé těhotné ženy, těhotné ženy s GDM, s DM 1. typu) a kontrolní skupinou (netěhotné zdravé ženy bez hormonální antikoncepce).

2) Popsat dynamiku parametrů lipidového spektra v nejrizikovější skupině těhotných žen, tj. ve skupině žen s metabolickým syndromem a porovnat T-Ch, Tg a LDL-Ch s kontrolní skupinou (netěhotné zdravé ženy bez hormonální antikoncepce).

3) Posoudit chování HDL-cholesterolu (HDL-Ch) po porodu u skupiny těhotných žen s metabolickým syndromem a porovnat hladinu HDL-cholesterolu s netěhotnými zdravými kontrolami.

4) Půl roku po porodu porovnat hladiny apo B a poměr apo B/apo A-I u jednotlivých skupin těhotných žen a netěhotných kontrol se zaměřením na nejvíce rizikovou skupinu žen s metabolickým syndromem.

5) Popsat zvláštnosti těhotenství v rizikové skupině žen s metabolickým syndromem a vztah mezi metabolickým syndromem a PCOS.

6) V celém vyšetřovaném souboru těhotných žen odhalit těhotné se „suprafyziologickým vzestupem“ celkového cholesterolu (T-Ch), triacylglycerolů (Tg) ve 3. trimestru těhotenství. Posoudit výtěžnost tohoto vyšetření a navrhnout další postupy.

## 6. Soubor nemocných, statistická analýza

### 6.1. Vyšetřovaný soubor

Vyšetřovaný soubor tvořily pacientky, které od července 2007 do března 2012 prošly poradnou pro rizikové těhotenství Porodnicko - gynekologické kliniky Pardubické krajské nemocnice, a.s. a které později na klinice porodily. Podmínkou pro zařazení do studie bylo vyšetření těhotné v poradně pro rizikové těhotenství před 12. týdnem těhotenství a nepřítomnost dyslipidémie před vstupem do těhotenství. Odběry krve na stanovení krevních tuků byly prováděny ve čtyřech skupinách těhotných žen (skupina č. 1, 2, 3, 4). Jako kontrolní skupina sloužily netěhotné ženy odpovídajícího věku a BMI, které neužívaly žádnou hormonální antikoncepci a jejichž hodnoty lačné glykémie byly v normě (skupina č.5), viz tabulka č. 23. Ženy patřící do kontrolní skupiny byly získány náhodným výběrem ze zdravotních sester Porodnicko - gynekologické kliniky a novorozeneckého oddělení Pardubické krajské nemocnice, a.s. Studii dokončilo, tj. alespoň tři odběry absolvovalo, 56 těhotných žen a 30 netěhotných kontrol. Tři ženy se nedostavily k odběru půl roku po porodu. Ze studie bylo dále vyloučeno pět žen, protože půl roku po porodu užívaly hormonální antikoncepci, tři pacientky s chronickou hypertenzí, u kterých nebyl potvrzen po porodu metabolický syndrom a rovněž jedna nespolupracující špatně kompenzovaná těhotná s DM 1. typu.

Tabulka č. 23 – Soubor pacientek a jejich četnost v jednotlivých skupinách:

č. 1	Zdravé těhotné ženy	26
č. 2	Těhotné s gestačním DM ( GDM)	11
č. 3	Těhotné s DM 1. typu	10
č. 4	Těhotné s metabolickým syndromem	9
č. 5	Zdravé netěhotné ženy	30

Skupina zdravých těhotných žen (skupina č. 1) byla definována jako skupina žen bez trvalé medikace, užívající pouze těhotenské vitamíny. Hodnoty lačné glykémie byly ve skupině č. 1 zcela v normě.

Skupina těhotných žen s gestačním diabetem mellitem (skupina č. 2) byla oddělena ze skupiny zdravých těhotných žen na základě patologického o-GTT. Test

byl proveden u sedmi z jedenácti těhotných žen mezi 24. - 28. týdnem těhotenství. U tří pacientek byl, z důvodu předchozího GMD, proveden o-GTT mezi 12. a 17. týdnem těhotenství. U dvou z nich pak bylo k udržení normoglykémie třeba malých dávek inzulínu. U jedné pacientky, z celkového počtu jedenácti těhotných žen s GDM, jsme o-GTT ve 24. týdnu neprováděli z důvodu lačné glykémie dosahující právě hodnotu 5,6 mmol/l (viz příloha č. 3). Všem těhotným s GDM byla nasazena dieta s 275 g SA.

Do skupiny č. 3 patřily ženy s DM 1. typu. U pacientek s DM 1. typu byla tato diagnóza známa již prekoncepčně. U těhotných žen této skupiny byla během těhotenství patrná snaha o dobrou kompenzaci diabetu, což je základní podmínkou prevence sekundární dyslipidémie a diabetické embry- i fetopatie. Tuto skutečnost jsme ověřovali stanovením glykovaného hemoglobinu (HbA<sub>1c</sub>). IFCC uvádí pro dobře kompenzovaný diabetes mellitus hodnoty HbA<sub>1c</sub> v rozmezí 43 - 53 mmol/mol.

Skupinu č. 4 tvořily těhotné ženy, které mimo graviditu splňovaly alespoň 3 z výše uvedených 5 kritérií pro diagnózu metabolického syndromu (MS) dle ČIMS, viz strana 38. Podezření na metabolický syndrom bylo vysloveno na počátku těhotenství a potvrzeno přítomností alespoň tří z výše uvedených pěti kritérií platných pro diagnózu MS za půl roku a 2 roky po porodu. Pacientky s chronickou hypertenzí užívaly antihypertenzní terapii před těhotenstvím. Medikace byla upravována s ohledem na plánovanou graviditu nebo hned při stanovení těhotenství. Pacientky této skupiny, které již vstupovaly do těhotenství s DM 2. typu, byly převedeny na inzulín ještě před plánovanou graviditou nebo bezprostředně po jejím zjištění. U těhotných bez diabetu byl o-GTT proveden pro velký počet rizikových faktorů již v prvním trimestru. Pokud se jednalo o diabetes mellitus 2. typu, obsahovala diabetická dieta 225 g SA, pouze v jednom případě 175 g SA. Rozhodnutí o dávce sacharidů v diabetické dietě bylo plně v rukách ošetřujícího diabetologa.

Těhotné během studie neměnily svůj životní styl, pouze u čerstvě zjištěných diabetiček byla nasazena diabetická dieta. Ve všech skupinách byla ale patrná snaha o zvýšení přívodu ovoce, zeleniny a mléčných výrobků. Žádná pacientka účastnící se studie nezměnila po porodu významně svůj obvyklý energetický příjem. Těhotné ženy nekouřily. Při odběrech půl roku a 2 roky po porodu jsme údaj o kouření zaznamenávali spolu s tím, zda žena kojí.

Délka těhotenství byla stanovena podle poslední menstruace a korigována dle UZ vyšetření na začátku gravidity. Jednalo se pouze o jednočetná těhotenství a porod v termínu byl definován gestačním stářím 37+0. U žádného z našich dětí nebyla před porodem ani po porodu diagnostikována vrozená vývojová vada.

Za fyziologický vzestup hladin plazmatických lipidů jsme považovali takový vzestup celkového cholesterolu (T-Ch) a triacylglycerolů (Tg), který byl nižší než 95. percentil ve 3. trimestru těhotenství (9,83 mmol/l pro cholesterol, 4,68 mmol/l pro triacylglyceroly) [73]. Jako suprafyziologický vzestup celkového cholesterolu (T-Ch) a triacylglycerolů (Tg) ve 3. trimestru gravidity pak byla definována hodnota rovna nebo vyšší 95. percentilu. V České republice nebyly stanoveny referenční hodnoty plazmatických lipidů v těhotenství. Ve světě se stanovením referenčních hodnot plazmatických lipidů v těhotenství zabývali američtí a polští autoři [50,73]. Američané vyšetřovali hladiny krevních tuků ženám ve 36. týdnu těhotenství a srovnávali je s hodnotami 6 týdnů po porodu a dále s hodnotami netěhotných zdravých kontrol bez hormonální antikoncepce. My jsme pro naše srovnání využili referenčních hodnot uváděných polskými autory Wieslawem Piechotou a Andrzejem Staszewskim [73]. Jednak proto, že vyšetřovanou skupinou byli také Slované nám geograficky nejbližší, a dále proto, že tito autoři vyšetřovali hladiny krevních tuků ve všech třech trimestrech. Referenční hodnoty jsou uvedeny v podobě 5., 10., 50., 90. a 95. percentilu a nebylo nutné je přepočítávat (viz kapitola 4.3).

Pacientky stvrdily svoji účast ve studii podpisem informovaného souhlasu. Práce byla schválena etickou komisí Pardubické krajské nemocnice, a.s.

## **6.2. Krevní odběry a antropometrická měření**

Žilní krev na stanovení krevních lipidů byla odebírána po lačnění trvajícím 9 - 12 hodin. Pacientky nežíznily, pily nesladké nápoje a nekonzumovaly alkoholické nápoje. Při odběrech v době těhotenství nebylo třeba upozorňovat pacientky na nevhodnost konzumace alkoholu 2 - 3 dny před odběrem a při odběrech po porodu byla tato podmínka dodržena. U diabetiček byly prováděny odběry v době dobré kompenzace diabetu. V době odběrů byly pacientky bez projevů akutních onemocnění (tonsilitis, chřipka atd.).

Byl vyšetřován celkový cholesterol (T-Ch), triacylglyceroly (Tg), LDL-cholesterol (LDL-Ch), HDL-cholesterol (HDL-Ch), jaterní enzymy (bilirubin, ALT, AST, GMT, ALP),

apolipoprotein A (apo-A), apolipoprotein B (apo-B), lipoprotein(a) (Lp(a)) a lačná glykémie. U těhotných diabetiček řídil odběry glykemií, glykovaného hemoglobinu, TSH a fT4 ošetřující diabetolog. Odběry vyšetřující hladiny krevních tuků byly prováděny jednou sestrou a to ve 12., 32. - 34. týdnu těhotenství a za 6 měsíců a za 2 roky po porodu. Lipidy byly stanoveny v krevní plazmě a proto odebírány do zkumavky s EDTA. Glykémie byla stanovována v kapilární krvi z prstu, případně v žilní krvi, pokud byl prováděn odběr pro stanovení i jiných analytů. Orální glukozotolerační test jsme prováděli vždy po nejméně osmihodinovém lačnění, kdy vyšetřovaná osoba vypila během pěti minut 250ml vody obsahující 75 g glukózy. Glykémie v čase 0, 60 a 120 min byly stanoveny v žilní krvi. K dosažení diagnostické správnosti o-GTT je nutné nejen lačnění, ale i předchozí třídní dieta s přísunem sacharidů v potravě v množství minimálně 150 g za den a neomezená fyzická aktivita ve stejném časovém období.

Při každém odběru krve na stanovení krevních tuků sestra současně změřila krevní tlak, a to u sedící pacientky po cca 10 minutovém období v klidu. Antropometrická měření, tj. měření obvodu pasu v netěhotném stavu byla prováděna krejčovským metrem na holém těle u stojící pacientky. Body mas index (BMI) byl vypočítán jako váha v kilogramech dělená čtvercem výšky v metrech. Při porovnávání BMI mezi jednotlivými skupinami těhotných žen jsme vycházeli z hodnoty vypočítané na začátku těhotenství.

### **6.3. Stanovení lipidů a lipoproteinů**

Triacylglyceroly (Tg) a celkový cholesterol (T-Ch) byl stanovován na analyzátoru Dimension RxL MAX (fy Siemens), jednalo se enzymové fotometrické stanovení. LDL-cholesterol (LDL-Ch) byl stanovován přímo na analyzátoru Cobas Integra 400 (fy Roche Diagnostics). HDL cholesterol (HDL-Ch) byl stanovován na přístroji Dimension RxL MAX (fy Siemens), k blokaci non-HDL částic bylo užito polyaniontů a polymerů. Stanovení apo A-I , apo B i Lp(a) bylo prováděno na přístroji Cobas Integra 400 (fy Roche Diagnostics) a jednalo se o imunoturbidimetrii se specifickou protilátkou (viz příloha č. 3). Oddělení klinické biochemie a diagnostiky Pardubické krajské nemocnice, a.s. má osvědčení o účasti v systému externího hodnocení kvality. Posouzení způsobilosti je prováděno v souladu s požadavky mezinárodních norem a dokumentů ČIA (Český institut pro akreditaci).

#### **6.4. Statistická analýza:**

Výsledné hodnoty lipidů, lipoproteinů a jejich poměr v těhotenství a po porodu jsou u jednotlivých skupin těhotných žen a netěhotných kontrol uvedeny jako průměr se směrodatnou odchylkou a medián.

K porovnání výsledných hodnot lipidů a lipoproteinů ( T-Ch, Tg, LDL-Ch, HDL-Ch) mezi jednotlivými skupinami a v jednotlivých časech byla využita jednofaktorová analýza rozptylu (ANOVA) s opakovanými měřeními a s následným mnohonásobným porovnáním (Fisherův LSD test).

Pro porovnání věku, BMI, apo A-I, apo B, poměru apo B/apo A-I a Lp(a) byla použita neparametrická Kruskal-Wallisova analýza rozptylu s následným mnohonásobným porovnáním s Bonferroni korekcí na hladinu významnosti. Zvolená hladina významnosti byla  $\alpha=0,05$ .



## 7. Vlastní výsledky

Vyšetřovaný soubor tvořilo 56 pacientek, které absolvovaly všechny 3 odběry, t.j. odběr ve 12. týdnu těhotenství, ve 32. - 34. týdnu těhotenství a půl roku po porodu. Všechna 4 vyšetření, tj. i vyšetření za 2 roky po porodu absolvovalo 32 pacientek. Kontrolní skupinu tvořilo 30 zdravých netěhotných žen. Tabulka č. 24 uvádí četnost pacientek v jednotlivých skupinách a počty odběrů.

Tabulka č. 24 – Soubor pacientek, četnost v jednotlivých skupinách a počty odběrů

Skupina		3 odběry	4 odběry
č1.	Zdravé těhotné ženy	26	14
č2.	Těhotné s gestačním DM	11	6
č3.	Těhotné s DM 1. typu	10	6
č4.	Těhotné s metabolickým syndromem	9	6
č5.	Zdravé netěhotné ženy	30*	-

\* tato kontrolní skupina podstoupila pouze jeden odběr

Suprafyziologický vzestup některé složky lipidového spektra byl nalezen u dvou těhotných pacientek. Jednalo se o pacientku (P.K.) ze skupiny zdravých těhotných žen (skupina č. 1), u které byl prokázán při odběru mezi 32. - 34. týdnem těhotenství vzestup celkového cholesterolu (T-Ch) nad 95. percentil dle hodnot definovaných pro těhotné ve třetím trimestru polskými autory. Konkrétní hodnota celkového cholesterolu (T-Ch) činila u této pacientky 12,35 mmol/l (95. percentil: 9,83 mmol/l). Druhou pacientkou byla pacientka B.H. ze skupiny těhotných s DM 1. typu (skupina č. 3), u které i při dobré kompenzaci diabetu ( $HbA_{1c}$  33 mmol/mol ve 3. trimestru, IFCC), činila hodnota triacylglycerolů (Tg) při odběru ve 32. - 34. týdnu 5,50 mmol/l a přesáhla hodnotu definovanou polskými autory jako 95. percentil (95. percentil: 4,68 mmol/l). Tyto dvě pacientky byly vyloučeny z celkového zpracování.

### 7.1. Parametry souboru zdravých těhotných žen

Tabulka č. 25 uvádí parametry souboru č. 1, tj. souboru zdravých těhotných žen s fyziologickou hyperlipidémií a netěhotných kontrol. Poslední řádek tabulky uvádí těhotnou P.K. z téže skupiny se suprafyziologickým vzestupem celkového cholesterolu (T-Ch) ve 3. trimestru těhotenství. Prvorodičky tvořily v této skupině

61,5% těhotných žen. Čtyři ženy z dvaceti šesti patientek této skupiny po porodu kouřily (15%). Půl roku po porodu kojilo dvanáct z dvaceti šesti žen (46%).

Tabulka č. 25 – Parametry souboru zdravých těhotných žen s fyziologickou hyperlipidémií a netěhotných kontrol (těhotná P.K. se suprafyziologickým vzestupem celkového cholesterolu)

	No.	Věk	Váha	Výška	BMI
<b>Fyziologický vzestup</b>					
12. týden	25	29,3 ± 4,3	65,9 ± 10,2	1,68 ± 0,06	23,3 ± 3,5
medián		29,0	64,0	1,68	22,0
32. - 34. týden	25		75,4 ± 10,4		26,7 ± 3,6
medián			76,0		25,9
½ roku po porodu	25		66,3 ± 12,5		23,5 ± 4,4
medián			65,0		23,4
2 roky po porodu	14		69,0 ± 14,6		24,5 ± 5,3
medián			65,5		23,0
<b>Netěhotné kontroly</b>	30	32,8 ± 7,4	65,2 ± 8,5	1,68 ± 0,06	23,2 ± 3,2
medián		31,0	63,5	1,67	22,3
<b>Suprafyziologický vzestup</b>					
Cholesterol ( T-Ch)					
P.K.	1	30,0	61,0	1,59	24,1

## 7.2. Parametry souboru těhotných žen s gestačním diabetem mellitem (GDM)

Tabulka č. 26 uvádí parametry souboru č. 2, tj. souboru těhotných žen s gestačním diabetem mellitem (GDM). Prvorodičky tvořily v této skupině 27,3% těhotných žen. Žádná z patientek této skupiny po porodu nekouřila. Půl roku po porodu kojilo šest z jedenácti žen (55%).

Tabulka č. 26 – Parametry souboru těhotných žen s GDM a netěhotných kontrol.

	No.	Věk	Váha	Výška	BMI
<b>Fyziologický vzestup</b>					
12. týden	11	33,1 ± 4,9	71,5 ± 13,0	1,66 ± 0,07	25,8 ± 4,1
medián		34,0	69,0	1,66	25,4
32. - 34. týden	11		77,9 ± 12,6		28,2 ± 4,0
medián			76,0		28,0
½ roku po porodu	11		70,1 ± 11,0		25,3 ± 3,6
medián			71,0		26,7
2 roky po porodu	6		75,7 ± 10,7		27,2 ± 2,6
medián			74,0		26,5
<b>Netěhotné kontroly</b>	30	32,8 ± 7,4	65,2 ± 8,5	1,68 ± 0,06	23,2 ± 3,2
medián		31,0	63,5	1,67	22,3

Skupinu těhotných s gestačním diabetem mellitem (GDM) tvořilo 11 pacientek. Pouze u dvou z jedenácti pacientek této skupiny bylo třeba k udržení normoglykémie nasadit malé dávky inzulínu (do 15 jednotek inzulínu na konci gravidity), u ostatních stačila ke kompenzaci diabetu dieta s 275 g SA. U deseti pacientek byl na základě o-GTT provedeného do dvanácti týdnů po porodu vyloučen DM 2. typu. Pouze u jedné pacientky (v graviditě bez inzulínoterapie) svědčí o-GTT po porodu pro DM 2. typu. Vzhledem k výskytu mírné formy diabetu u dalších rodinných příslušníků jsou členové této rodiny vyšetřováni geneticky, aby mohl být potvrzen nebo vyloučen monogenní diabetes (MODY diabetes).

### 7.3. Parametry souboru těhotných žen s DM 1. typu

Tabulka č. 27 uvádí parametry souboru č. 3. tj. souboru těhotných žen s DM 1. typu s fyziologickou hyperlipidémií a netěhotných kontrol. Poslední řádek tabulky uvádí těhotnou B.H. z téže skupiny se suprafyziologickým vzestupem triacylglycerolů (Tg) ve 3. trimestru gravidity. Prvorodičky tvořily v této skupině 70% těhotných žen. Jedna z deseti žen této skupiny po porodu kouřila (10%). Půl roku po porodu kojily čtyři z deseti žen této skupiny (40%).

Tabulka č. 27 – Parametry souboru těhotných s DM 1. typu a s fyziologickou hyperlipidémií a netěhotných kontrol (těhotná B.H. se suprafyziologickým vzestupem triacylglycerolů)

	No.	Věk	Váha	Výška	BMI
<b>Fyziologický vzestup</b>					
12. týden	9	29,3 ± 4,8	78,2 ± 16,4	1,70 ± 0,06	26,8 ± 4,3
medián		28,0	77,0	1,70	27,0
32. - 34. týden	9		87,3 ± 15,1		30,0 ± 3,9
medián			88,0		30,5
½ roku po porodu	9		77,9 ± 16,4		26,7 ± 4,4
medián			76,0		28,1
2 roky po porodu	5		69,8 ± 16,3		23,1 ± 4,0
medián			63,0		22,3
<b>Netěhotné kontroly</b>	30	32,8 ± 7,4	65,2 ± 8,5	1,68 ± 0,06	23,2 ± 3,2
medián		31,0	63,5	1,67	22,3
<b>Suprafyziol. vzestup</b>					
Triacylglyceroly (Tg)					
B.H.	1	27,0	76,3	1,60	29,1

Ve skupině č. 3, tj. u těhotných s DM 1. typu, činila průměrná doba trvání diabetu 14 let v rozmezí 3 až 27 let. U pěti z těchto deseti těhotných diabetiček se vyskytovala prostá diabetická retinopatie. Diabetická neuropatie se vyskytovala u dvou z deseti těhotných. Diabetická nefropatie se u diabetiček v souboru č. 3 nevyskytovala.

#### 7.4. Parametry souboru těhotných žen s metabolickým syndromem

Tabulka č. 28 uvádí základní charakteristiky souboru č. 4, tj. souboru těhotných žen, které mimo graviditu splňovaly kritéria pro diagnózu metabolického syndromu (MS), a netěhotných kontrol. Pět z celkového počtu devíti těhotných žen splňovalo 3 kritéria pro diagnózu metabolického syndromu, další tři pacientky splňovaly 4 kritéria. Pouze jediná pacientka splňovala všech 5 kritérií (viz strana č. 38, tabulka č. 15). Prvorodičky tvořily v této skupině 33% těhotných žen. Tři z devíti žen této skupiny po

porodu kouřily (33%). Půl roku po porodu kojily dvě z devíti žen této skupiny (22%)

Tabulka č. 28 – Parametry souboru těhotných s metabolickým syndromem a netěhotných kontrol.

	No.	Věk	Váha	Výška	BMI
<b>Fyziologický vzestup</b>					
12. týden	9	33,1 ± 4,4	116,4 ± 27,5	1,70 ± 0,08	40,0 ± 8,7
medián		33,0	109,8	1,73	36,7
32. - 34. týden	9		119,9 ± 27,6		41,1 ± 8,6
medián			114,0		38,4
½ roku po porodu	9		113,7 ± 29,2		39,0 ± 9,4
medián			106,0		36,8
2 roky po porodu	6		99,5 ± 14,2		34,7 ± 3,5
medián			104,5		34,5
<b>Netěhotné kontroly</b>	30	32,8 ± 7,4	65,2 ± 8,5	1,68 ± 0,06	23,2 ± 3,2
medián		31,0	63,5	1,67	22,3

Ve skupině č. 4. mělo před graviditou šest z celkového počtu devíti těhotných žen diagnostikovanou chronickou hypertenzi. Během gravidity užívaly pacientky převážně preparát stimulující centrální  $\alpha_2$ -receptory methyldopu (Dopegyt) a kardioselektivní  $\beta$ -blokátor bez vnitřní sympatomimetické aktivity (ISA) metoprolol (Vasocardin). Pouze jedna z našich pacientek dlouhodobě užívala vedle Dopegytu místo metoprololu celiprolol (Tenoloc) a blokátor kalciového kanálu verapamil (Isoptin SR 240).

U pěti z devíti pacientek této skupiny byl před graviditou diagnostikován DM 2. typu. U jedné pacientky skupiny č. 4 byl v graviditě diagnostikován GDM a pro vysokou IR bylo třeba k udržení normoglykémie vysokých substitučních dávek inzulínu. Po porodu byl u této pacientky GDM překlasifikován na DM 2. typu a nasazeno perorální antidiabetikum (PAD). U dalších dvou pacientek této skupiny byl v době těhotenství diagnostický GDM, dieta s 225 g SA stačila ke kompenzaci diabetu. Po porodu se, na základě provedeného o-GTT, vrátily tyto ženy k normální stravě. Pouze jedna pacientka této skupiny byla před těhotenstvím, v jeho průběhu i po porodu bez diabetu. Průměrný obvod pasu činil u pacientek této skupiny mimo

graviditu (půl roku po porodu) 118 cm s mezními hodnotami 97 - 135 cm.

### 7.5. Porovnání základních parametrů jednotlivých souborů těhotných žen

Při porovnávání základních parametrů jednotlivých souborů těhotných žen a netěhotných kontrol nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi průměrným věkem těhotných v jednotlivých skupinách a netěhotných kontrol. Dosažená hladina významnosti činila  $p = 0,201$ . Při porovnávání průměrného BMI v jednotlivých skupinách těhotných žen na počátku gravidity byl nalezen statisticky významný rozdíl mezi jednotlivými skupinami ( $p < 0,001$ ). Při mnohonásobném porovnání se průměrný BMI těhotných žen s metabolickým syndromem lišil od průměrného BMI zdravých těhotných žen a netěhotných kontrol na hladině významnosti  $p < 0,001$ . Podobně se lišil průměrný BMI žen s metabolickým syndromem od průměrného BMI těhotných žen s GMD na hladině významnosti  $p < 0,05$ .

Z celého souboru padesáti šesti těhotných žen porodilo 7, tj. 12,5% žen, předčasně. Jednalo se o dvě pacientky ze skupiny zdravých těhotných žen (gestační stáří 33+5 a 36+6), jednu pacientku ze skupiny žen s gestačním diabetem mellitem (gestační stáří 35+3), jednu pacientku ze skupiny těhotných žen s DM 1. typu (gestační stáří 36+6) a tři pacientky ze skupiny těhotných s metabolickým syndromem (gestační stáří 34+5 až 36+5). Žádná z našich pacientek neporodila před 32. týdnem. Všichni novorozenci byli zdraví a jejich průměrnou hmotnost v jednotlivých skupinách uvádí tabulka č. 29.

Tabulka č. 29 – Průměrná hmotnost narozených dětí v jednotlivých skupinách

	Skupina pacientek	průměrná hmotnost dítěte ve skupině	$\Sigma^*$
č.1	Zdravé těhotné ženy	3375 $\pm$ 516 g	25
č.2	Těhotné s GDM	3303 $\pm$ 696 g	11
č.3	Těhotné s DM 1. typu	3214 $\pm$ 292 g	9
č.4	Těhotné s metabolickým sy	3189 $\pm$ 699 g	9

\* vyloučeny děti pacientek se suprafyziologickým vzestupem některé složky lipidového spektra

Nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v průměrných hmotnostech narozených dětí v jednotlivých skupinách ( $p = 0,800$ ).

## **7.6. Koncentrace lipidů a lipoproteinů v jednotlivých skupinách těhotných žen**

Tabulky č. 30, 31, 32 a 33 uvádějí plazmatické koncentrace lipidů a lipoproteinů v průběhu těhotenství a po porodu u výše uvedených čtyř skupin těhotných (zdravé těhotné ženy, těhotné s GDM, těhotné s DM 1. typu, těhotné s metabolickým syndromem) a netěhotných kontrol.

Tabulka č. 30 – Plazmatické koncentrace lipidů a lipoproteinů u zdravých těhotných žen v průběhu těhotenství, půl roku a 2 roky po porodu a netěhotných kontrol (\* mmol/l)

	12. týden		32. - 34. týden		½ roku po porodu		2 roky po porodu		netěhotné kontroly	
	průměr ± SD	medián	průměr ± SD	medián	průměr ± SD	medián	průměr ± SD	medián	průměr ± SD	medián
T-Ch*	5,08 ± 0,74	4,86	6,76 ± 1,05 <sup>φ+</sup>	6,75	4,94 ± 0,81 <sup>Δ</sup>	4,86	5,10 ± 0,63	5,05	4,77 ± 0,59	4,81
Tg*	1,08 ± 0,40	1,00	2,13 ± 0,60 <sup>φ+</sup>	2,20	0,86 ± 0,45 <sup>Δ‡</sup>	0,73	1,12 ± 0,68	0,98	0,92 ± 0,50	0,78
LDL*	2,74 ± 0,63	2,71	3,98 ± 0,79 <sup>φ+</sup>	3,85	2,76 ± 0,61 <sup>Δ</sup>	2,72	2,86 ± 0,64	2,85	2,59 ± 0,64	2,58
HDL*	1,73 ± 0,35	1,80	1,91 ± 0,43 <sup>+</sup>	1,90	1,62 ± 0,37 <sup>Δ</sup>	1,50	1,60 ± 0,24	1,60	1,69 ± 0,29	1,75

<sup>φ</sup> statisticky významně odlišné od kontrol:

pro T-Ch, Tg a LDL ve 32. - 34. týdnu na hladině významnosti  $p < 0,001$

<sup>+</sup> statisticky významně odlišné od hodnoty ve 12. týdnu:

pro T-Ch, Tg, LDL ve 32. - 34. týdnu na hladině významnosti  $p < 0,001$

pro HDL ve 32. - 34. týdnu na hladině významnosti  $p < 0,01$

<sup>Δ</sup> statisticky významně odlišné od hodnoty ve 32. - 34. týdnu:

pro T-Ch, Tg, LDL a HDL ½ roku po porodu na hladině významnosti  $p < 0,001$

<sup>‡</sup> statisticky významně odlišné od hodnoty ve 12. týdnu:

pro Tg ½ roku po porodu na hladině významnosti  $p < 0,01$



Tabulka č. 31 – Plazmatické koncentrace lipidů a lipoproteinů u těhotných žen s GDM v průběhu těhotenství, půl roku a 2 roky po porodu a netěhotných kontrol (\* mmol/l).

	12. týden		32. - 34. týden		½ roku po porodu		2 roky po porodu		netěhotné kontroly	
	průměr ± SD	medián	průměr ± SD	medián	průměr ± SD	medián	průměr ± SD	medián	průměr ± SD	medián
T-Ch*	4,92 ± 0,57	4,68	6,68 ± 1,37 <sup>ϕ+</sup>	6,20	4,77 ± 0,67 <sup>Δ</sup>	4,77	4,82 ± 0,38	4,91	4,77 ± 0,59	4,81
Tg*	1,76 ± 1,00 <sup>ϕ</sup>	1,53	2,91 ± 0,76 <sup>ϕ+</sup>	2,90	0,73 ± 0,34 <sup>Δ‡</sup>	0,70	0,89 ± 0,17	0,85	0,92 ± 0,50	0,78
LDL*	2,72 ± 0,47	2,66	4,05 ± 1,23 <sup>ϕ+</sup>	3,81	2,72 ± 0,59 <sup>Δ</sup>	2,61	3,07 ± 0,30	3,00	2,59 ± 0,64	2,58
HDL*	1,36 ± 0,22 <sup>ϕ</sup>	1,40	1,60 ± 0,22 <sup>+</sup>	1,60	1,40 ± 0,26 <sup>Δ</sup>	1,30	1,27 ± 0,15 <sup>ϕ</sup>	1,20	1,69 ± 0,29	1,75

<sup>ϕ</sup> statisticky významně odlišné od kontrol: pro Tg a HDL ve 12. týdnu na hladině významnosti  $p < 0,01$  a  $p < 0,05$

pro T-Ch a Tg ve 32. - 34. týdnu na hladině významnosti  $p < 0,001$

pro LDL ve 32. - 34. týdnu na hladině významnosti  $p < 0,01$

pro HDL 2 roky po porodu na hladině významnosti  $p < 0,05$

<sup>+</sup> statisticky významně odlišné od hodnoty ve 12. týdnu:

pro T-Ch a LDL ve 32. - 34. týdnu na hladině významnosti  $p < 0,001$

pro Tg ve 32. - 34. týdnu na hladině významnosti  $p < 0,001$

pro HDL ve 32. - 34. týdnu na hladině významnosti  $p < 0,01$

<sup>Δ</sup> statisticky významně odlišné od hodnoty ve 32. - 34. týdnu:

pro T-Ch, Tg a LDL ½ roku po porodu na hladině významnosti  $p < 0,001$

pro HDL ½ roku po porodu na hladině významnosti  $p < 0,05$

<sup>‡</sup> statisticky významně odlišné od hodnoty ve 12. týdnu:

pro Tg ½ roku po porodu na hladině významnosti  $p < 0,001$

Tabulka č. 32 – Plazmatické hladiny lipidů a lipoproteinů u těhotných s DM 1. typu v průběhu těhotenství, půl roku a 2 roky po porodu a netěhotných kontrol (\* mmol/l).

	12. týden		32. - 34. týden		½ roku po porodu		2 roky po porodu		netěhotné kontroly	
	průměr ± SD	medián	průměr ± SD	medián	průměr ± SD	medián	průměr ± SD	medián	průměr ± SD	medián
T-Ch*	4,48 ± 0,84	4,48	6,70 ± 0,77 <sup>φ+</sup>	6,44	4,66 ± 0,83 <sup>Δ</sup>	4,50	5,07 ± 1,24	5,65	4,77 ± 0,59	4,81
Tg*	0,96 ± 0,30	0,86	2,07 ± 0,72 <sup>φ+</sup>	1,70	0,73 ± 0,33 <sup>Δ‡</sup>	0,71	1,05 ± 0,60	0,84	0,92 ± 0,50	0,78
LDL*	2,36 ± 0,42	2,31	3,69 ± 0,53 <sup>φ+</sup>	3,63	2,50 ± 0,41 <sup>Δ</sup>	2,68	2,60 ± 0,76	2,55	2,59 ± 0,64	2,58
HDL*	1,68 ± 0,44	1,60	1,97 ± 0,51 <sup>+</sup>	1,90	1,67 ± 0,33 <sup>Δ</sup>	1,50	1,76 ± 0,64	1,60	1,69 ± 0,29	1,75

<sup>φ</sup> statisticky významně odlišné od kontrol: pro T-Ch ve 32. - 34. týdnu na hladině významnosti  $p < 0,001$

pro Tg ve 32. - 34. týdnu na hladině významnosti  $p < 0,05$

pro LDL ve 32. - 34. týdnu na hladině významnosti  $p < 0,01$

<sup>+</sup> statisticky významně odlišné od hodnoty ve 12. týdnu:

pro T-Ch a LDL ve 32. - 34. týdnu na hladině významnosti  $p < 0,001$

pro Tg ve 32. - 34. týdnu na hladině významnosti  $p < 0,001$

pro HDL ve 32. - 34. týdnu na hladině významnosti  $p < 0,01$

<sup>Δ</sup> statisticky významně odlišné od hodnoty ve 32. - 34. týdnu:

pro T-Ch, Tg a LDL ½ roku po porodu na hladině významnosti  $p < 0,001$

pro HDL ½ roku po porodu na hladině významnosti  $p < 0,01$

<sup>‡</sup> statisticky významně odlišné od hodnoty ve 12. týdnu:

pro Tg ½ roku po porodu na hladině významnosti  $p < 0,05$

Tabulka č. 33 – Plazmatické koncentrace lipidů a lipoproteinů u těhotných žen s metabolickým syndromem v průběhu těhotenství, půl roku a 2 roky po porodu a netěhotných kontrol (\* mmol/l)

	12. týden		32. - 34. týden		½ roku po porodu		2 roky po porodu		netěhotné kontroly	
	průměr ± SD	medián	průměr ± SD	medián	průměr ± SD	medián	průměr ± SD	medián	průměr ± SD	medián
T-Ch*	4,43 ± 0,54	4,60	4,86 ± 0,48	4,87	4,33 ± 0,71	3,95	4,48 ± 0,43	4,39	4,77 ± 0,59	4,81
Tg*	1,46 ± 0,37 <sup>φ</sup>	1,48	2,25 ± 0,65 <sup>φ+</sup>	2,20	1,58 ± 1,74 <sup>Δ‡</sup>	0,90	1,53 ± 0,89	1,23	0,92 ± 0,50	0,78
LDL*	2,41 ± 0,43	2,32	2,56 ± 0,40	2,37	2,41 ± 0,42	2,40	2,71 ± 0,29	2,72	2,59 ± 0,64	2,58
HDL*	1,25 ± 0,23 <sup>φ</sup>	1,21	1,37 ± 0,21	1,30	1,21 ± 0,28 <sup>φ</sup>	1,10	0,97 ± 0,27 <sup>φ</sup>	1,10	1,69 ± 0,29	1,75

<sup>φ</sup> statisticky významně odlišné od kontrol:

pro Tg a HDL ve 12. týdnu na hladinách významnosti  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$

pro Tg ve 32. - 34. týdnu na hladině významnosti  $p < 0,001$

pro HDL ½ roku po porodu na hladině významnosti  $p < 0,01$

pro HDL 2 roky po porodu na hladině významnosti  $p < 0,001$

<sup>+</sup> statisticky významně odlišné od hodnoty ve 12. týdnu:

pro Tg ve 32. - 34. týdnu na hladině významnosti  $p < 0,01$

<sup>Δ</sup> statisticky významně odlišné od hodnoty ve 32. - 34. týdnu:

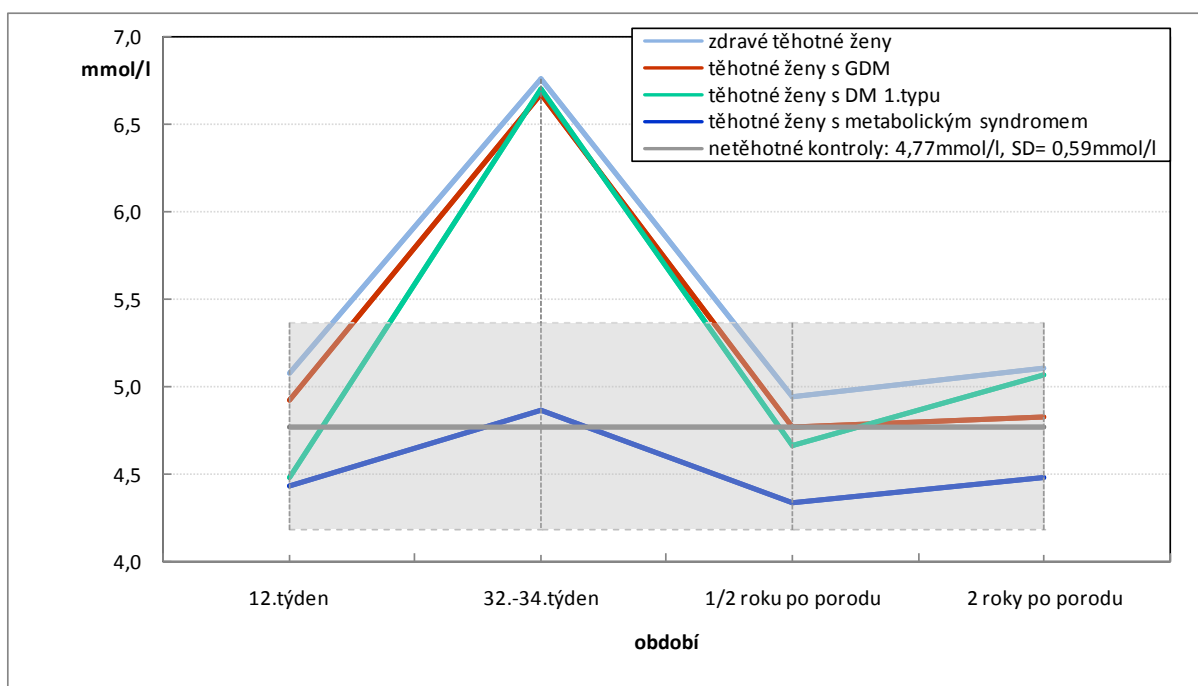
pro Tg ½ roku po porodu na hladině významnosti  $p < 0,001$

<sup>‡</sup> statisticky významně odlišné od hodnoty ve 12. týdnu:

pro Tg ½ roku po porodu na hladině významnosti  $p < 0,05$

Následující grafy č. 1, 2, 3, a 4 porovnávají jednotlivé parametry lipidového spektra (T-Ch, Tg, LDL-Ch a HDL-Ch) v těhotenství a po porodu mezi skupinami těhotných žen (zdravé těhotné ženy, těhotné ženy s GDM, těhotné ženy s DM 1. typu a těhotné s metabolickým syndromem) vždy pro každý parametr zvlášť.

### 7.6.1. Dynamika změn celkového cholesterolu (T-Ch) v jednotlivých skupinách těhotných žen - porovnání



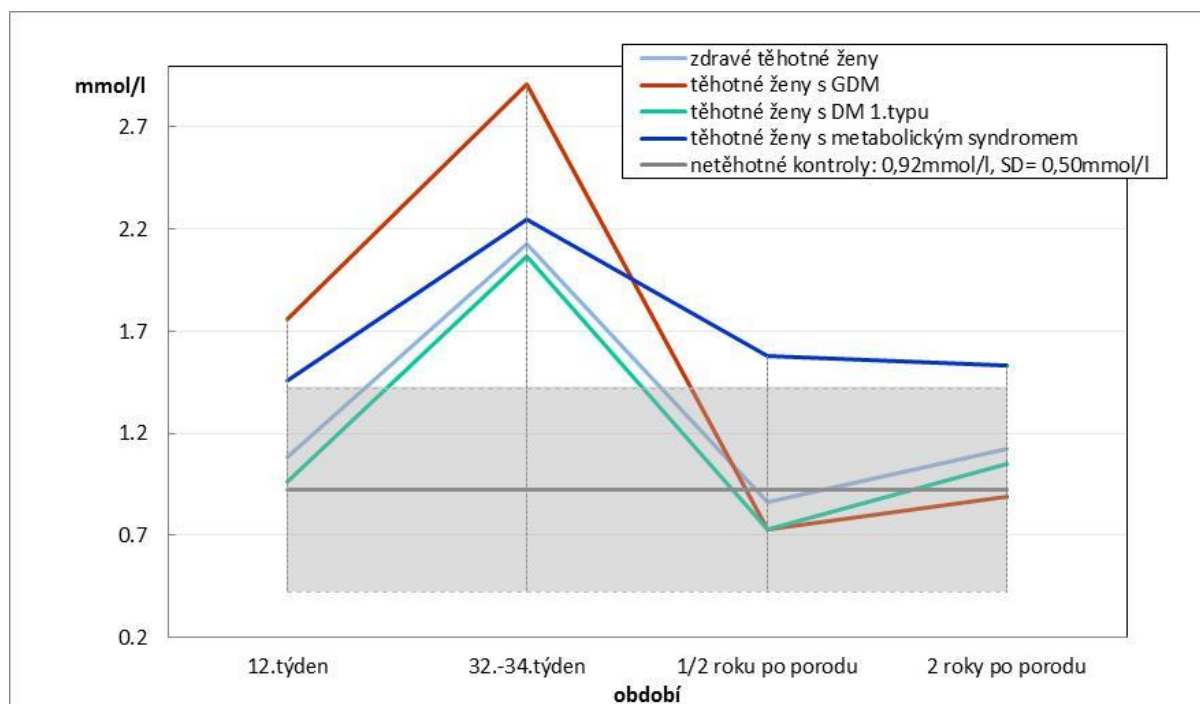
Graf č. 1 – Změny v hladinách celkového cholesterolu (T-Ch) v těhotenství a po porodu u jednotlivých skupin těhotných žen (barevně jsou označeny jednotlivé skupiny, šedivý pruh odpovídá průměru  $\pm$  směrodatné odchylce u netěhotných kontrol)

Ve 12. týdnu těhotenství byly průměrné hladiny celkového cholesterolu (T-Ch) u zdravých těhotných a u těhotných s GDM o 6% a 3% vyšší než průměrná hladina u zdravých netěhotných kontrol. U těhotných s DM 1. typu a u těhotných s metabolickým syndromem byly naopak průměrné výchozí hladiny celkového cholesterolu (T-Ch) o 6% a o 7% nižší než průměrná hladina u zdravých netěhotných kontrol. V posledním trimestru těhotenství došlo ve všech skupinách těhotných žen ke zvýšení T-Ch. Průměrná hladina celkového cholesterolu (T-Ch) ve 32. - 34. týdnu těhotenství byla vyšší u zdravých těhotných o 42%, u těhotných s GDM o 40% a těhotných s DM 1. typu rovněž o 40% ve srovnání s netěhotnými zdravými

kontrolami. U skupiny těhotných s metabolickým syndromem došlo ve 32. - 34. týdnu k nejmenšímu nárůstu hladiny celkového cholesterolu (T-Ch) a to o pouhé 2%. Jak vyplývá z grafu č.1 byla nejmenší změna v hladině celkového cholesterolu (T-Ch) ve 32. - 34. týdnu těhotenství vůči výchozí hodnotě na počátku těhotenství zaznamenána u těhotných s metabolickým syndromem. Pouze ve skupině těhotných s metabolickým syndromem nebyl prokázán statisticky významný rozdíl mezi průměrnou hladinou T-Ch na počátku těhotenství a průměrnou hladinou ve 3. trimestru ( $p = 0,184$ ).

### 7.6.2. Dynamika změn triacylglycerolů (Tg) v jednotlivých skupinách těhotných žen - porovnání

Graf č. 2 zobrazuje průměrné hladiny triacylglycerolů (Tg) v průběhu těhotenství, za půl roku a 2 roky po porodu u výše uvedených čtyř skupin těhotných žen.



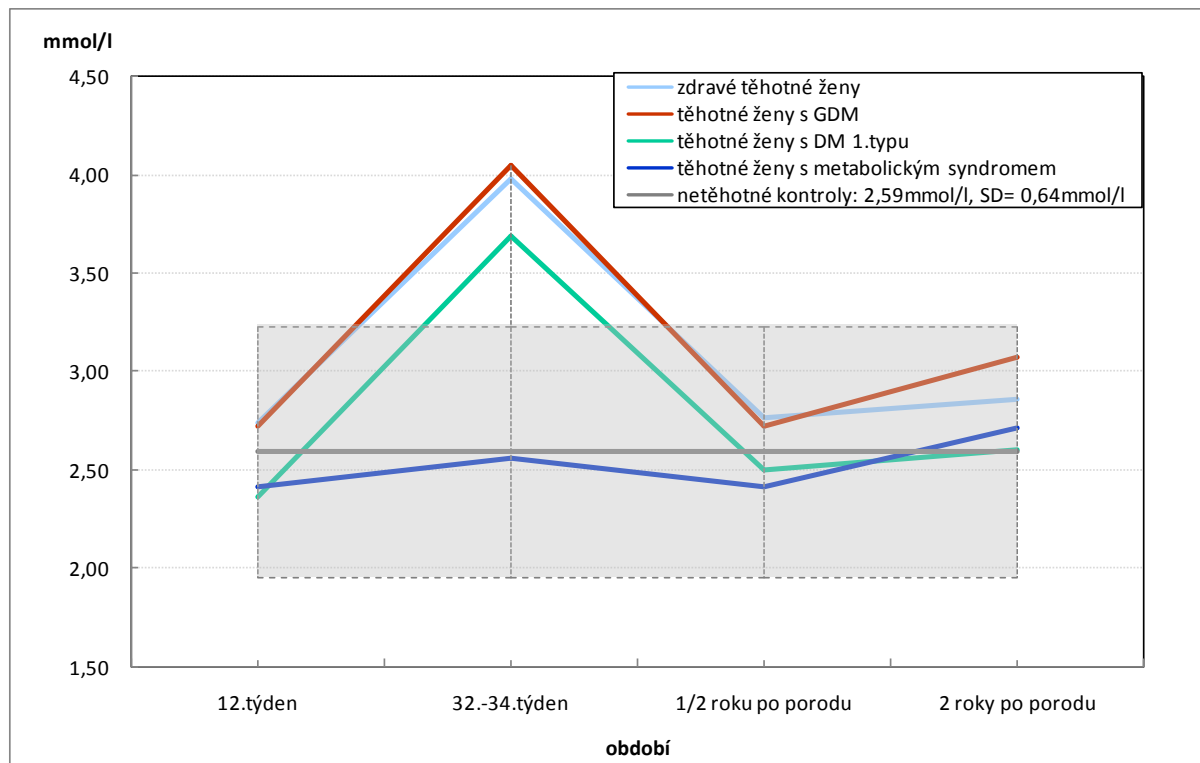
Graf č. 2 – Změny v hladinách triacylglycerolů (Tg) v těhotenství a po porodu u jednotlivých skupin těhotných žen (barevně jsou označeny jednotlivé skupiny, šedivý pruh odpovídá průměru  $\pm$  směrodatné odchylce u netěhotných kontrol).

Nejnižší průměrné hodnoty Tg byly zaznamenány na počátku gravidity, tj. ve 12. týdnu, u těhotných s DM 1. typu. Tyto hodnoty byly pouze o 4% vyšší než průměrná hodnota u netěhotných zdravých kontrol. Ve skupině zdravých těhotných žen byla průměrná hodnota Tg ( $1,08 \pm 0,40$  mmol/l) o 17% vyšší než průměrná hodnota u zdravých netěhotných kontrol (0,92 mmol/l) a byla téměř shodná s 50. percentilem uváděným polskými autory pro první trimestr (1,00 mmol/l) [73]. Ve skupině dvaceti šesti zdravých těhotných žen nebylo žádné těhotenství komplikováno preeklampií. Hodnoty Tg nad 1,5 mmol/l (133 mg/dl) na počátku těhotenství jsou v literatuře [31] spojovány s preeklampií u více než 50% jinak zdravých těhotných žen.

Nejvyšší průměrné hladiny Tg se vyskytovaly na počátku gravidity u skupiny těhotných s GDM a u skupiny těhotných s metabolickým syndromem. Tyto průměrné hladiny Tg byly zvýšeny vůči průměru u netěhotných zdravých kontrol a to u těhotných s metabolickým syndromem o 59% a u skupiny těhotných s GDM o 91%. Ve 32. - 34. týdnu došlo k nejvyššímu nárůstu průměrné hladiny Tg vůči netěhotným zdravým kontrolám ve skupině těhotných s GDM, a to o 216%, tj více než trojnásobný nárůst. Ve skupině těhotných s metabolickým syndromem došlo k nárůstu o 145%, ve skupině zdravých těhotných žen o 132% a ve skupině těhotných s DM 1. typu o 125%. Nejvyšší nárůst hladiny Tg vůči výchozí hodnotě na počátku těhotenství byl zaznamenán ve skupině těhotných s DM 1. typu (o 116%, statisticky významný rozdíl na hladině významnosti  $p < 0,001$ ), dále pak ve skupině fyziologicky těhotných (o 97%, statisticky významný rozdíl na hladině významnosti  $p < 0,001$ ) a ve skupině těhotných s GDM (o 65%, statisticky významný rozdíl na hladině významnosti  $p < 0,001$ ). Nejmenší nárůst Tg vůči výchozí hodnotě byl zaznamenán, podobně jako u celkového cholesterolu (T-Ch), ve skupině těhotných s metabolickým syndromem (o 54%, ale i zde byl prokázán statisticky významný rozdíl  $p = 0,008$ ). Půl roku po porodu se hodnoty triacylglycerolů (Tg) ve skupině fyziologicky těhotných, těhotných s GDM i těhotných s DM 1. typu vrátily pod průměr netěhotných zdravých kontrol. Pouze ve skupině těhotných s metabolickým syndromem přesahovaly průměrné hodnoty Tg půl roku po porodu o 72% a za 2 roky po porodu o 66% průměrnou hodnotu netěhotných zdravých kontrol (0,92 mmol/l).

### 7.6.3. Dynamika změn LDL-cholesterolu (LDL-Ch) v jednotlivých skupinách těhotných žen - porovnání

Graf č. 3 zobrazuje změny v hladinách LDL-cholesterolu v těhotenství, půl roku a 2 roky po porodu u našich čtyř skupin těhotných.



Graf č. 3 – Změny v hladinách LDL-cholesterolu (L-Ch) v těhotenství a po porodu u jednotlivých skupin těhotných žen (barevně jsou označeny jednotlivé skupiny, šedivý pruh odpovídá průměru  $\pm$  směrodatné odchylce u netěhotných kontrol)

O 7 a 9% nižší průměrné hodnoty LDL-cholesterolu na počátku těhotenství ve srovnání s netěhotnými zdravými kontrolami byly zaznamenány ve skupině těhotných žen s metabolickým syndromem a ve skupině žen s DM 1. typu. Vyšší průměrné výchozí hodnoty LDL-cholesterolu ve srovnání s netěhotnými kontrolami měla skupina zdravých těhotných žen (o 6%) a skupina těhotných s GDM (o 5%). V posledním trimestru těhotenství došlo u tří skupin těhotných, tj. u zdravých těhotných žen, u těhotných s GDM a těhotných s DM 1. typu ke zvýšení LDL-cholesterolu. U skupiny zdravých těhotných žen došlo ke zvýšení LDL-Ch vůči výchozí hodnotě na počátku těhotenství o 45% (statisticky významné,  $p < 0,001$ ),

u skupiny těhotných s GDM o 49% (statisticky významné,  $p < 0,001$ ) a u těhotných s DM 1. typu představoval tento nárůst 56% (statisticky významné,  $p < 0,001$ ). Jak vyplývá z grafu č. 3, nejmenší zvýšení LDL-cholesterolu v průběhu těhotenství, tj. zvýšení o 6%, bylo zaznamenáno u skupiny těhotných žen s metabolickým syndromem. Nebyla prokázána statistická významnost  $p = 0,506$ . Při porovnávání hladin LDL-cholesterolu ve 3. trimestru u jednotlivých skupin těhotných žen s hladinou LDL-cholesterolu u netěhotných zdravých kontrol, byly tyto hladiny u zdravých těhotných žen vyšší o 54%, o 56% u těhotných žen s GDM a o 42% u těhotných žen s DM 1. typu. Jak vyplývá z grafu č. 3, u skupiny těhotných žen s metabolickým syndromem byla hladina LDL-cholesterolu ve 3. trimestru nižší než hladina LDL-cholesterolu netěhotných zdravých kontrol.

#### **7.6.3.1. Porovnání celkového cholesterolu (T-Ch), triacylglycerolů (Tg) i LDL-cholesterolu (LDL-Ch) ve skupinách těhotných žen.**

V souladu s literárními údaji [2,3,47,50,63,69,73] byl prokázán vzestup celkového cholesterolu (T-Ch), triacylglycerolů (Tg) i LDL-cholesterolu (LDL-Ch) s maximem v posledním trimestru oproti netěhotným zdravým kontrolám u prvních tří skupin pacientek, tj u zdravých těhotných žen, těhotných s GDM a těhotných s DM 1. typu. Porovnání procentuálního zvýšení jednotlivých lipidů a lipoproteinů (T-Ch, Tg, LDL-Ch) ve třetím trimestru v jednotlivých skupinách těhotných žen vůči netěhotným zdravým kontrolám uvádí tabulka č. 34.

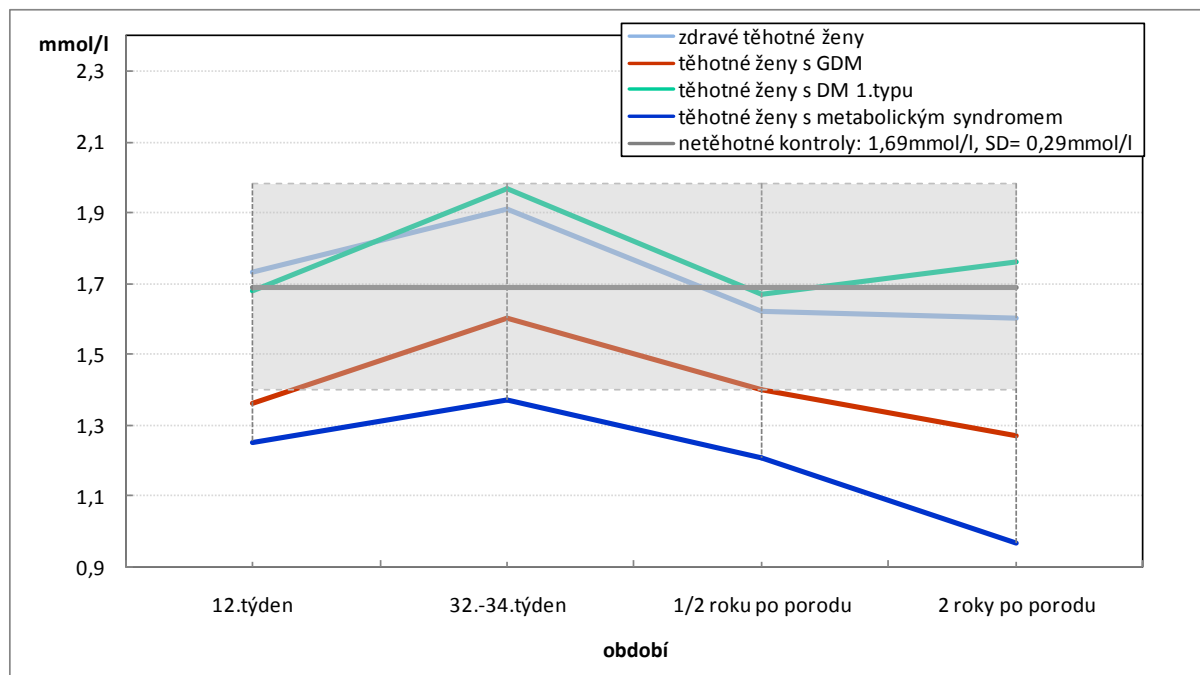
Tabulka č. 34 – Zvýšení lipidů a lipoproteinů (T-Ch, Tg, LDL-Ch) ve třetím trimestru v jednotlivých skupinách těhotných žen vůči netěhotným zdravým kontrolám.

	Zdravé těhotné zvýšení o	Těhotné s GDM zvýšení o	Těhotné s DM 1. typu zvýšení o
T-Ch	42%	40%	40%
Tg	132%	216%	125%
LDL-Ch	54%	56%	42%



#### 7.6.4. Dynamika změn HDL-cholesterolu (HDL-Ch) v jednotlivých skupinách těhotných žen - porovnání

Graf č. 4 zobrazuje změny v hladině HDL-cholesterolu v průběhu těhotenství, půl roku a 2 roky po porodu u našich čtyř skupin pacientek.



Graf č. 4 – Změny v hladinách HDL-cholesterolu (HDL-Ch) v průběhu těhotenství a po porodu u jednotlivých skupin těhotných (barevně jsou označeny jednotlivé skupiny, šedý pruh odpovídá průměru  $\pm$  směrodatné odchylce u netěhotných kontrol)

Na počátku gravidity (tj. ve 12. týdnu těhotenství) jsme zaznamenali hladiny HDL-cholesterolu pod 1,3 mmol/l pouze u skupiny těhotných s metabolickým syndromem a i v graviditě koreluje tato hodnota s diagnostickými kritérii pro MS. Ve třetím trimestru se průměrná hladina HDL-cholesterolu vůči průměrné výchozí hodnotě na počátku těhotenství zvýšila ve skupině žen s metabolickým syndromem o 10% (statisticky nevýznamné  $p = 0,227$ ) a ve skupině zdravých těhotných žen rovněž o 10% (statisticky významné  $p < 0,01$ ). U skupiny těhotných s DM 1. typu a s GDM jsme zaznamenali vzestup o 17% a 18% (statisticky významný rozdíl na hladině významnosti  $p = 0,005$  a  $p = 0,008$ ). Pouze ve skupině žen s metabolickým

syndromem nebyl vzestup HDL-cholesterolu vůči výchozí hodnotě na počátku těhotenství statisticky významný.

Ve všech skupinách pacientek nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi průměrnými hodnotami HDL-Ch na počátku gravidity (tj. ve 12. týdnu) a půl roku po porodu (zdravé těhotné ženy  $p = 0,074$ , GDM  $p = 0,636$ , DM 1. typu  $p = 0,911$  a metabolický syndrom  $p = 0,755$ ).

Ve skupině těhotných žen s metabolickým syndromem došlo za 2 roky po porodu k poklesu průměrné hodnoty HDL-Ch vůči průměrné výchozí hodnotě na počátku gravidity o 22%, u skupiny těhotných žen s GDM o 7%, u skupiny zdravých těhotných žen o 8%. Pouze ve skupině těhotných žen s DM 1. typu byla hodnota HDL-cholesterolu za 2 roky po porodu o 5% vyšší než výchozí hodnota na počátku těhotenství, tj. ve 12. týdnu.

Při mnohonásobném porovnávání HDL-cholesterolu mezi jednotlivými skupinami těhotných žen byl ve 12. týdnu těhotenství prokázán statisticky významný rozdíl mezi průměrnou hodnotou HDL-cholesterolu zdravých těhotných žen a žen s GDM a s metabolickým syndromem ( $p < 0,05$  a  $p < 0,01$ ). Skupina těhotných žen s GDM a metabolickým syndromem se ve 12. týdnu těhotenství rovněž statisticky významně lišila od netěhotných zdravých kontrol ( $p < 0,05$  a  $p < 0,01$ ).

Půl roku po porodu se statisticky významně lišila hladina HDL-cholesterolu mezi skupinou žen s metabolickým syndromem a netěhotnými zdravými kontrolami ( $p < 0,01$ ). Za půl roku po porodu byl nalezen i statisticky významný rozdíl mezi průměrnou hladinou HDL-cholesterolu zdravých těhotných žen a žen s metabolickým syndromem ( $p < 0,05$ ).

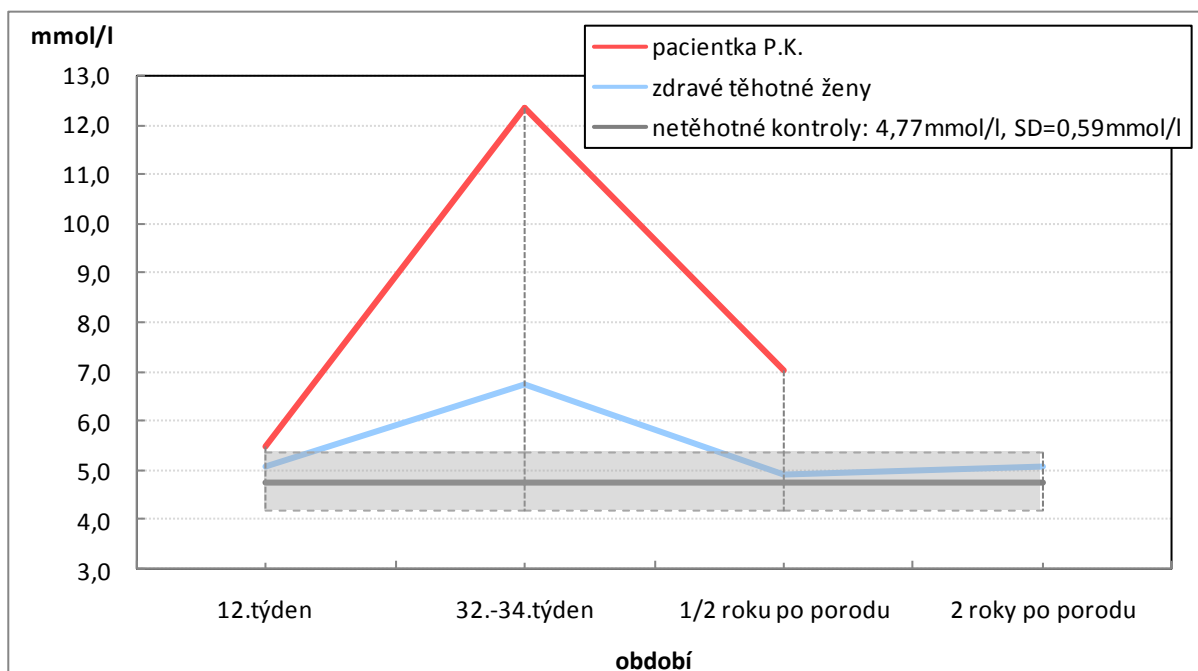
Dva roky po porodu byl prokázán statisticky významný rozdíl mezi průměrnou hladinou HDL-cholesterolu netěhotných zdravých kontrol a žen s metabolickým syndromem ( $p < 0,001$ ) a netěhotných zdravých kontrol a žen s gestačním diabetem ( $p < 0,05$ ). Za dva roky po porodu byl nalezen i statisticky významný rozdíl mezi hladinou HDL-cholesterolu zdravých těhotných žen a žen s metabolickým syndromem ( $p < 0,05$ ).

## 7.7. Kazuistiky s hodnotami některé složky lipidogramu přesahující fyziologická rozmezí

Grafy č. 5, 6 porovnávají suprafyziologický vzestup celkového cholesterolu (T-Ch) a triacylglycerolů (Tg) u našich dvou pacientek s průměrnými hodnotami daného parametru v příslušné skupině. Obě pacientky, u kterých jsme zaznamenali suprafyziologický vzestup T-Ch nebo Tg (tj. hodnoty rovny nebo vyšší než 95. percentil) byly vyloučeny z průměrného zpracování ve skupině, do které patřily [73].

### 7.7.1. Suprafyziologický vzestup celkového cholesterolu

Suprafyziologický vzestup celkového cholesterolu (T-Ch) u těhotné P.K. v průběhu těhotenství a půl roku po porodu ukazuje graf č. 5. Obrázek umožňuje srovnání s průměrnými hodnotami celkového cholesterolu (T-Ch) ve skupině zdravých těhotných žen, do které tato pacientka patřila. Jednalo se o třicetiletou těhotnou primiparu s BMI na počátku gravidity 24,1. Tato žena spontánně otěhotněla a v termínu vaginálně porodila dítě o hmotnosti 3090 g.

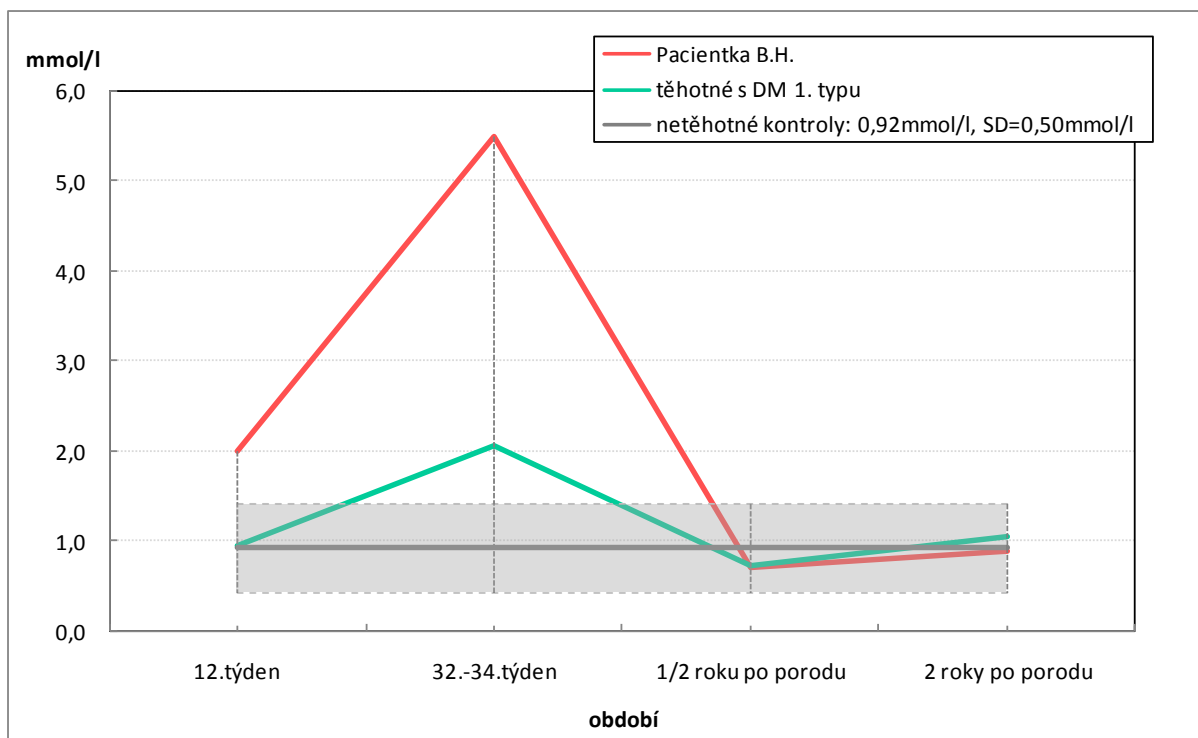


Graf č. 5 – Hladina celkového cholesterolu (T-Ch) v těhotenství a po porodu u pacientky P.K. ze skupiny zdravých těhotných žen (světle modře jsou znázorněny průměrné hodnoty cholesterolu ve skupině zdravých těhotných žen, šedivý pruh odpovídá průměru  $\pm$  směrodatné odchylce u netěhotných kontrol)

Pro třetí trimestr byla polskými autory pro celkový cholesterol (T-Ch) definována hodnota 95. percentilu: 9,83 mmol/l [73]. Z grafu č. 5 je patrné, že hodnota celkového cholesterolu (T-Ch) zůstává u naší pacientky nad výchozí hodnotou z počátku gravidity ještě půl roku po porodu (T-Ch: 5,48...12,35...7,03 mmol/l). Hodnoty triacylglycerolů (Tg) se u dané pacientky blížily ve 3. trimestru těhotenství 50. percentilu referenčních hodnot a půl roku po porodu odpovídaly 10. percentilu netěhotných kontrol polských autorů (Tg: 1,13...2,54...0,65 mmol/l). Vzhledem k porodu v červenci 2010 nejsou známy hodnoty T-Ch a Tg za 2 roky po porodu. Otec pacientky je léčen statinem pro hypercholesterolémií.

#### **7.7.2. Suprafyziologický vzestup triacylglycerolů (Tg)**

Suprafyziologický vzestup triacylglycerolů (Tg) u pacientky B.H. v průběhu těhotenství, půl roku a 2 roky po porodu ukazuje graf č. 6. Umožňuje srovnání hladin Tg u této těhotné s průměrnými hodnotami triacylglycerolů (Tg) ve skupině těhotných s DM 1. typu, kam tato pacientka patřila. Jednalo se o dvacetisedmiletou těhotnou se 17 let trvajícím DM 1. typu (tj. od 10. roku věku) na inzulínové pumpě s prostou diabetickou retinopatií. Žena otěhotněla spontánně a hodnota glykovaného hemoglobinu (HbA<sub>1c</sub>) činila ve třetím trimestru 33 mmol/mol dle IFCC. Celková substituční dávka inzulínu byla před porodem 95 jednotek inzulínu. Těhotenství bylo ukončeno pro makrosomii plodu (4160 g) ve 38. týdnu plánovaným císařským řezem. Toto těhotenství nebylo ve svém závěru komplikováno preeklampsií.



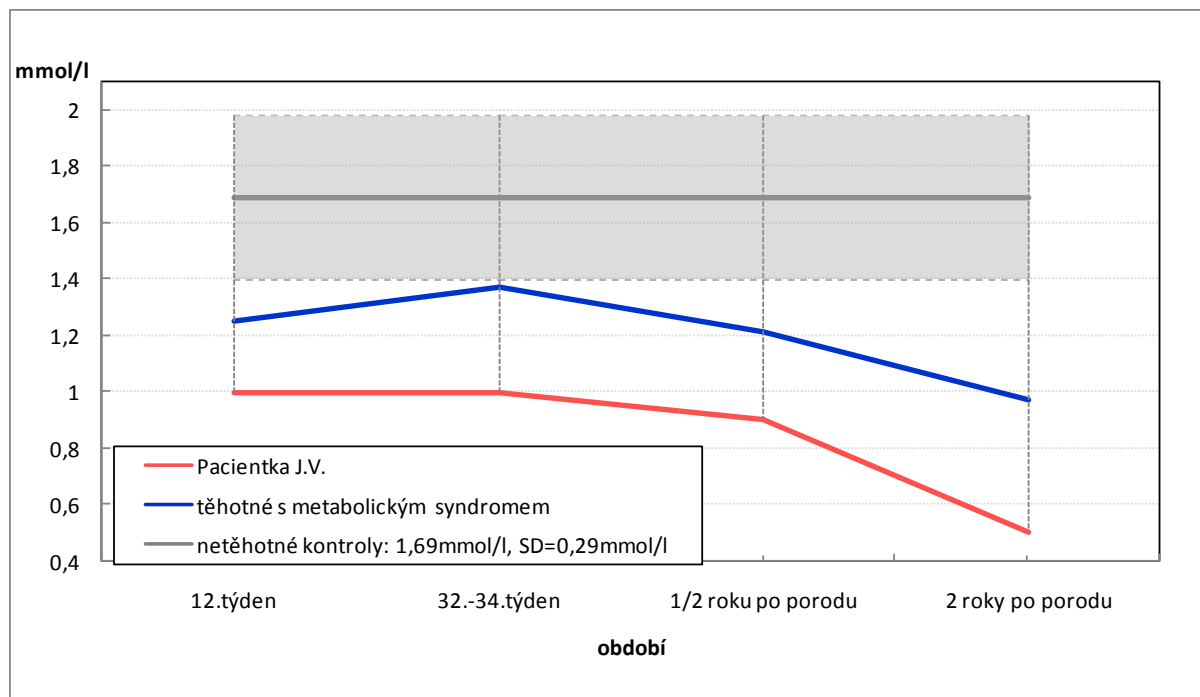
Graf č. 6 – Hladina triacylglycerolů (Tg) v těhotenství a po porodu u pacientky B.H. ze skupiny těhotných s DM 1. typu (zeleně jsou znázorněny průměrné hodnoty triacylglycerolů ve skupině těhotných žen s DM 1. typu, šedivý pruh odpovídá průměru  $\pm$  směrodatné odchylce u netěhotných kontrol)

Z grafu č. 6 je patrné, že po porodu poklesla hodnota Tg u této pacientky jak pod výchozí hodnotu na počátku těhotenství, tak na průměrnou hodnotu Tg v dané skupině a držela se pod tímto průměrem i za 2 roky po porodu (Tg: 2,00...5,50...0,70...0,88 mmol/l). Pro triacylglyceroly (Tg) byla ve 3. trimestru těhotenství jako 95. percentil definována hodnota 4,68 mmol/l. Hladina celkového cholesterolu (T-Ch) odpovídala ve 3. trimestru hodnotě 77. percentilu.

### 7.7.3. Pokles HDL-cholesterolu pod 5. percentil ve 3. trimestru těhotenství

V našem souboru se vyskytovala ve skupině žen s metabolickým syndromem pacientka J.V., jejíž hodnota HDL-cholesterolu se ve třetím trimestru těhotenství pohybovala pod 5. percentilem hodnot uváděných polskými autory (Piechota a kol: 3. trimestr: 1,04 mmol/l) [73]. U této těhotné jsme při odběru ve 32. - 34. týdnu zaznamenali hodnotu HDL-Ch 1,00 mmol/l. Hodnota HDL-cholesterolu dále klesala a to půl roku i 2 roky po porodu a byla dle stejných autorů nižší než 5. percentil i pro netěhotné kontroly (Piechota a kol.: netěhotné kontroly: 0,88 mmol/l). Graf č. 7

ukazuje změny v hladině HDL-cholesterolu u pacientky J.V. v průběhu těhotenství a po porodu ve srovnání s průměrnými hodnotami HDL-cholesterolu ve skupině těhotných žen s metabolickým syndromem, do které tato těhotná patřila.



Graf č. 7 – Hladina HDL-cholesterolu (HDL-Ch) v těhotenství a po porodu u pacientky J.V. ze skupiny těhotných žen s metabolickým syndromem (tmavě modře jsou znázorněny průměrné hodnoty HDL-cholesterolu ve skupině těhotných žen s metabolickým syndromem, šedivý pruh odpovídá průměru  $\pm$  směrodatné odchylce u netěhotných kontrol)

Hodnota HDL-Ch pod 1,3mmol/l je jedním z diagnostických kritérií metabolického syndromu mimo těhotenství, viz strana č. 38. Nikotinismus mimo graviditu přispěl k dalšímu snižování HDL-Ch u této ženy. Ta v roce 2003 spontánně porodila makrosomní plod 4600g a za 3 měsíce po porodu jí byl ve dvaceti šesti letech diagnostikován DM 2. typu. Do druhého, námi sledovaného těhotenství v r. 2007, tj. ve 30 letech, vstoupila již s DM 2. typu, před těhotenstvím na PAD. BMI na počátku druhého těhotenství činil 32,8. V roce 2010 byla pacientka hospitalizována na interním oddělení pro akutní pankreatitidu při těžké hypertriacylglycerolémii (Tg: 48,95 mmol/l, GMT: 0,64  $\mu$ kat/l), krátkodobě byla převedena na IIT a nasazen fibrát.

Otec i babička z otcovy strany pacientky J.V. jsou léčeni rovněž pro DM 2. typu.

V blízké rodině, tj. u obou rodičů, se klinická manifestace předčasné aterosklerózy v podobě ICHS nebo CMP nevyskytuje.

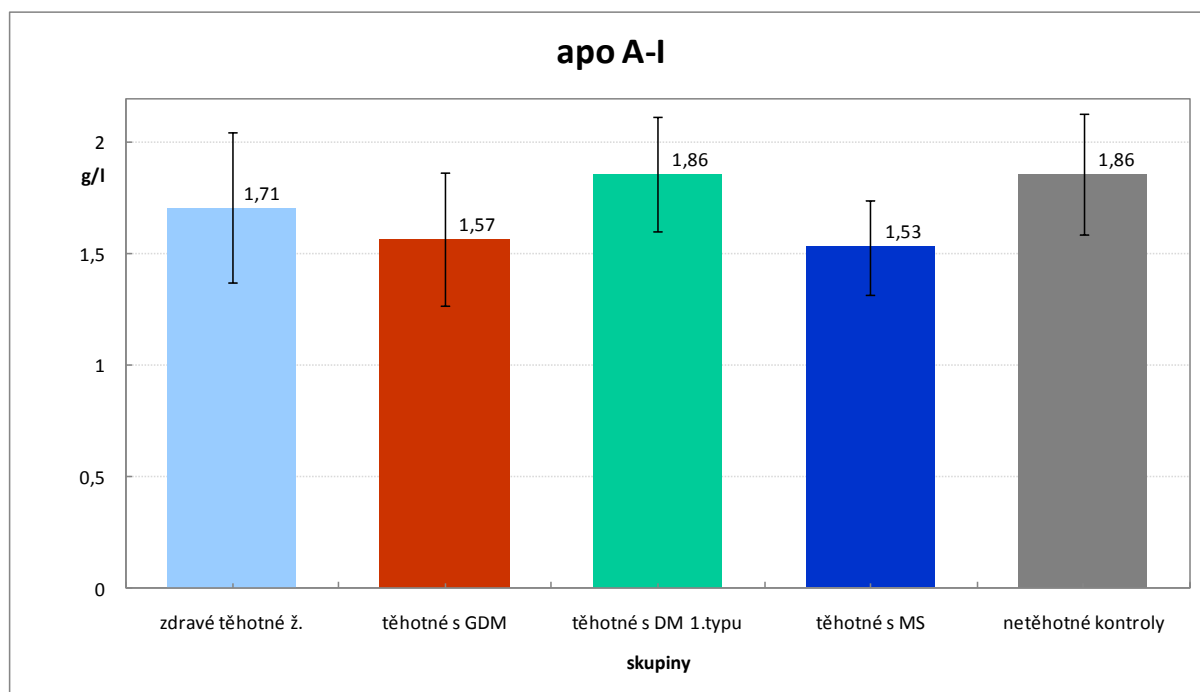
#### 7.8. Koncentrace apolipoproteinů A-I, B a lipoprotein(a) u jednotlivých skupin těhotných žen ½ roku po porodu a srovnání s netěhotnými kontrolami

Ve všech skupinách těhotných žen a netěhotných kontrol jsme kromě T-Ch, Tg, LDL-Ch a HDL-Ch vyšetřovali apolipoprotein A-I (apo A-I), apolipoprotein B (apo B) a lipoprotein(a) (Lp(a)). Tabulka č. 35 uvádí plazmatické hladiny výše uvedených apolipoproteinů, jejich poměr (apo B/apo A-I) a hladinu lipoprotein(a) půl roku po porodu u našich čtyř skupin těhotných žen a netěhotných kontrol.

Tabulka č. 35 – Plazmatické hladiny apolipoproteinu A-I, apolipoproteinu B, poměr apo B/apo A-I a lipoprotein(a) (Lp(a)) půl roku po porodu u jednotlivých skupin těhotných žen a netěhotných kontrol (\* g/l, <sup>Δ</sup> mg/l). Hodnoty apo A-I, apo B a poměr apo B/ apo A-I jsou uvedeny jako průměr se směrodatnou odchylkou. Lp(a) je uveden jako medián s mezikvartilovým rozpětím.

	zdravé těhotné ženy	těhotné ženy s GDM	těhotné ženy s DM 1. typu	těhotné ženy s MS	netěhotné kontroly
četnost	25	11	9	9	30
<b>apo A-I*</b>	1,71 ± 0,34	1,57 ± 0,30	1,86 ± 0,26	1,53 ± 0,21	1,86 ± 0,27
medián	1,68	1,53	1,75	1,43	1,86
<b>apo B*</b>	0,70 ± 0,16	0,67 ± 0,13	0,65 ± 0,09	0,75 ± 0,10	0,68 ± 0,15
medián	0,69	0,68	0,67	0,76	0,65
<b>apo B/apo A-I</b>	0,42 ± 0,12	0,44 ± 0,10	0,35 ± 0,05	0,49 ± 0,08	0,37 ± 0,11
medián	0,44	0,48	0,35	0,48	0,35
četnost	19	7	6	4	30
<b>Lp(a)<sup>Δ</sup> medián</b>	93	80	654	548	98
25. percentil	80	80	94	137	80
75. percentil	169	106	981	1070	355

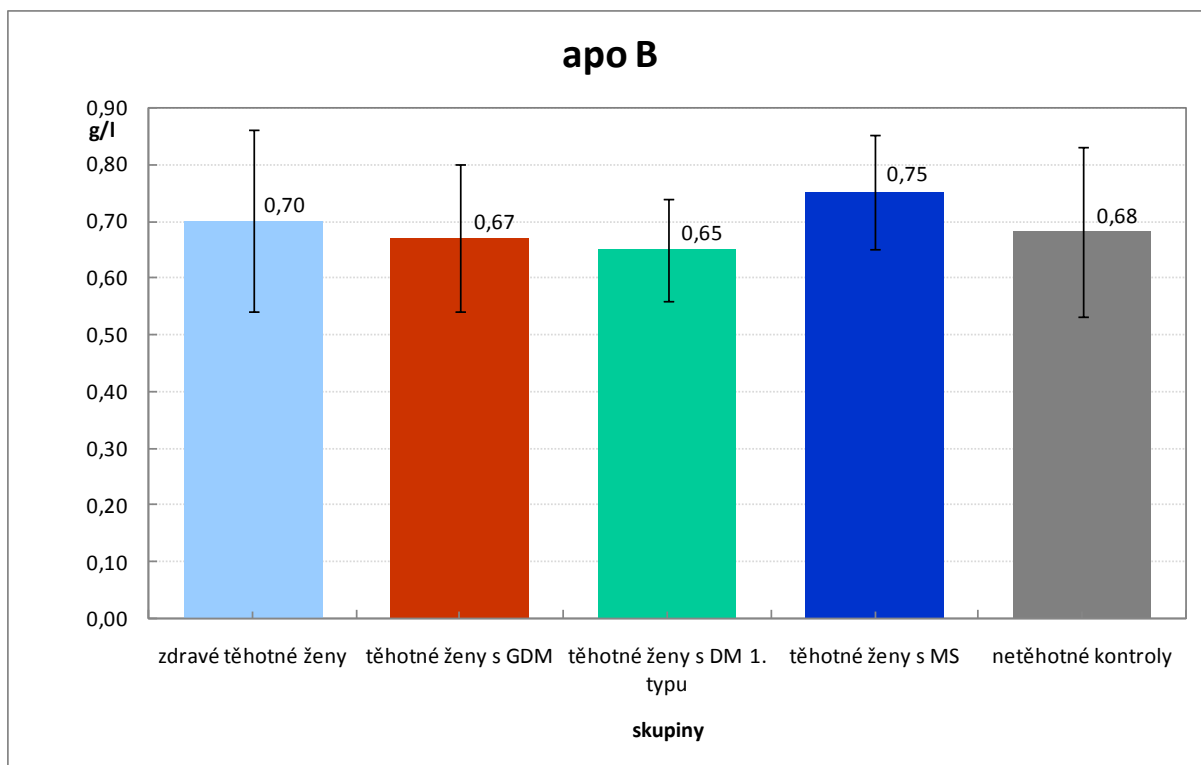
Grafy č. 8 a 9 a 10 porovnávají apo A-I a apo B, poměr apo B/apo A-I v jednotlivých skupinách těhotných žen půl roku po porodu a netěhotných kontrol.



Graf č. 8 – Hladiny apolipoproteinu A-I v jednotlivých skupinách těhotných žen půl roku po porodu a netěhotných kontrol (je zachováno barevné označení skupin, číselně je označen průměr, chybová úsečka odpovídá  $\pm$  směrodatné odchylce v dané skupině).

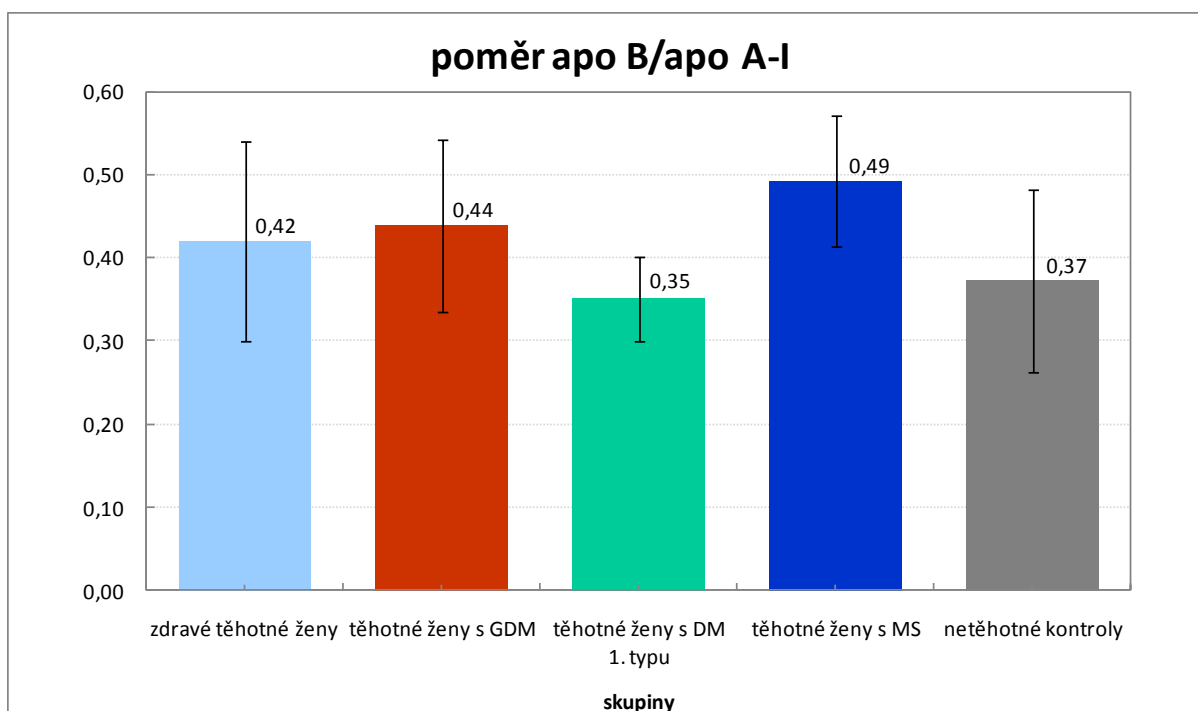
Prokázali jsme statisticky významný rozdíl v hladině apo A-I mezi jednotlivými skupinami žen ( $p = 0,008$ ). Při mnohonásobném porovnávání s použitím Bonferroniho korekce byl prokázán statisticky významný rozdíl v průměrné hladině apo A-I mezi skupinou žen s metabolickým syndromem a netěhotnými kontrolami ( $p < 0,05$ ). Bez Bonferroniho korekce byl na hladině významnosti  $p < 0,05$  prokázán statisticky významný rozdíl v hladině apo A-I mezi skupinou žen s DM 1. typu a skupinou žen s metabolickým syndromem a dále mezi skupinou žen s GDM a skupinou netěhotných kontrol.





Graf č. 9 – Hladiny apolipoproteinu B v jednotlivých skupinách těhotných žen ½ roku po porodu a netěhotných kontrol (je zachováno barevné označení skupin, číselně je označen průměr, chybová úsečka odpovídá  $\pm$  směrodatné odchylce v dané skupině)

Při porovnávání hladiny apo B mezi jednotlivými skupinami půl roku po porodu a netěhotnými kontrolami nebyl prokázán statisticky významný rozdíl ( $p = 0,584$ ).



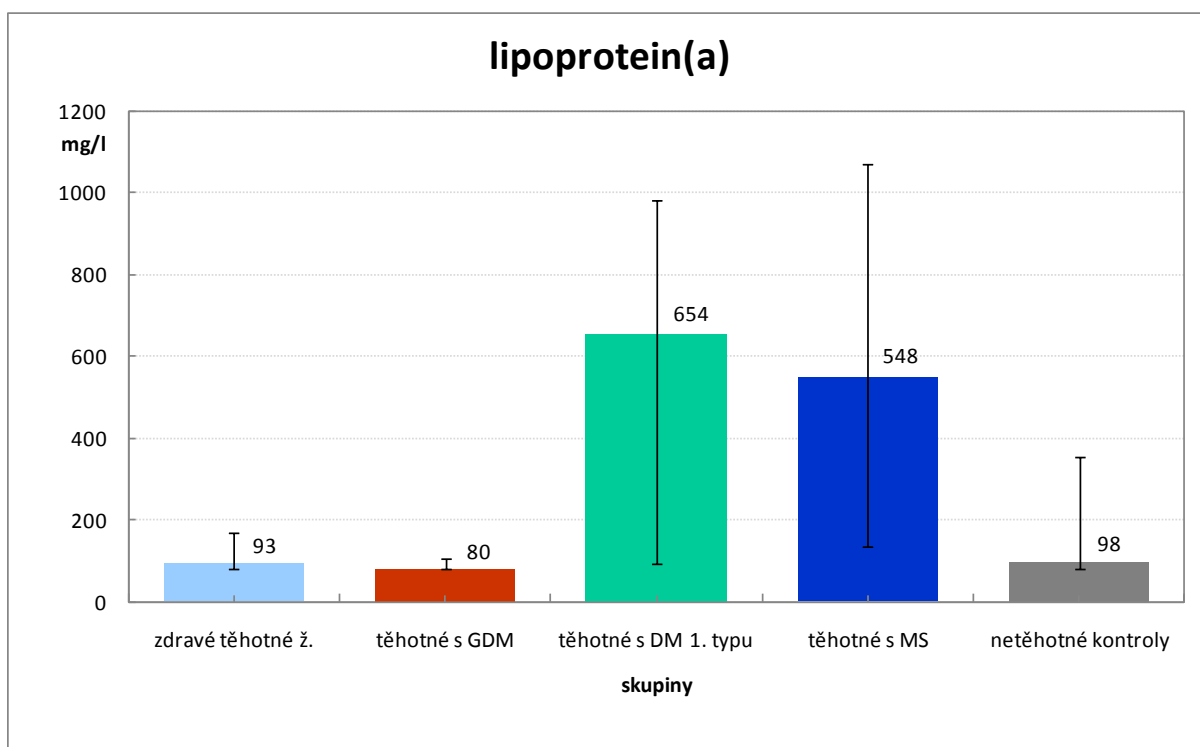
Graf č. 10 – Poměr apo B/apo A-I v jednotlivých skupinách těhotných žen ½ roku po porodu a u netěhotných kontrol (je zachováno barevné označení skupin, číselně je označen poměr apo B/apo A-I v dané skupině, chybová úsečka odpovídá  $\pm$  směrodatné odchylce v dané skupině)

Při porovnávání poměru apo B/apo A-I mezi jednotlivými skupinami jsme prokázali statisticky významný rozdíl na hladině významnosti  $p = 0,013$ . Při mnohonásobném porovnávání s použitím Bonferroniho korekce byl tento rozdíl statisticky významný na hladině významnosti  $p < 0,05$  pouze mezi skupinou žen s metabolickým syndromem a skupinou netěhotných kontrol. Bez použití Bonferroniho korekce byl prokázán statisticky významný rozdíl v poměru apo B/apo A-I mezi skupinou žen s DM 1. typu a skupinou žen s metabolickým syndromem.

Hodnoty tohoto poměru, odpovídající zhruba 25., 50. a 75. percentilu, byly získány z řady prospektivních a intervenčních studií. Tyto hodnoty slouží jako cílové hodnoty pro osoby ve vysokém, středním a nízkém riziku a jsou pro ženy definovány hodnotami: 0,5 - 0,6 - 0,8. Poměr apo B/apo A-I v nejrizikovější skupině odpovídal hodnotě 0,5, tj. 25. percentilu.

Graf č. 11 uvádí hladiny lipoproteinu(a) v jednotlivých skupinách žen půl roku po porodu a srovnává je s hladinou lipoproteinu(a) u netěhotných kontrol. Apo(a)

lipoprotein(a) vykazuje rozmanitou délkovou variabilitu, která je geneticky determinována. Mezi velikostí izoformy apo(a) a plazmatickou koncentrací Lp(a) existuje negativní korelace [62,119,104]. Inter-individuální variabilitu v plazmatických koncentracích Lp(a) jsme pozorovali i v našem souboru. V souboru třiceti netěhotných kontrol byla hodnota Lp(a) > 500 mg/l překročena pětkrát, s mezními hodnotami 80 - 1297mg/l. Tisícové hodnoty se půl roku po porodu častěji vyskytovaly i ve skupině žen s metabolickým syndromem a s DM 1. typu. Graf č. 11 porovnává medián lipoprotein(a) v jednotlivých skupinách žen půl roku po porodu s mediánem lipoprotein(a) u netěhotných kontrol.



Graf č. 11 – Lipoprotein(a) v jednotlivých skupinách žen půl roku po porodu a u netěhotných kontrol (je zachováno barevné označení skupin, číselně je označen medián, chybová úsečka odpovídá 25. a 75. percentilu)

Při porovnání mediánu Lp(a) v jednotlivých skupinách půl roku po porodu nebyl nalezen statisticky významný rozdíl ( $p = 0,062$ ). Při mnohonásobném porovnání bez Bonferroniho korekce byl nalezen statisticky významný rozdíl v mediánech Lp(a) mezi skupinou zdravých těhotných žen a žen s DM 1. typu ( $p < 0,05$ ) stejně jako

mezi skupinou žen s GDM a skupinou žen s DM 1. typu ( $p < 0,05$ ). Dále byl nalezen statisticky významný rozdíl (bez Bonferroniho korekce) mezi mediánem  $Lp(a)$  ve skupině žen s metabolickým syndromem a ve skupině žen s GDM ( $p < 0,05$ ).

## 8. Diskuze

V této disertační práci byly studovány změny plazmatických lipidů a lipoproteinů v průběhu těhotenství, půl roku a 2 roky po porodu u skupiny zdravých těhotných žen a u rizikových skupin těhotných (těhotných s GDM, těhotných s DM 1. typu a těhotných s metabolickým syndromem). Výsledky byly srovnávány se skupinou zdravých netěhotných žen odpovídajícího věku a BMI bez hormonální antikoncepce. Odběry za půl roku po porodu byly zvoleny proto, abychom se vyhnuli ovlivnění jednotlivých parametrů lipidového spektra operací [105]. Právě v rizikových skupinách žen s DM 1. typu a s metabolickým syndromem bylo císařským řezem ukončeno 70 a 90% těhotenství.

Nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi průměrným věkem těhotných žen v jednotlivých skupinách ( $p = 0,201$ ). Z celého souboru padesáti šesti žen porodilo předčasně 7, tj. 12,5%. Toto číslo je 1,5-krát vyšší než procento předčasných porodů v celé České republice (ČR 2011: 7,9% předčasných porodů). To mimo jiné odráží i skutečnost, že 19, tj. 34% pacientek, tvořily ženy z vysoce rizikových těhotenství (skupina žen s DM 1. typu a skupina žen s MS). Všechny narozené děti byly zdravé a nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v hmotnostech dětí v jednotlivých skupinách ( $p = 0,800$ ), i když bychom z důvodu velkého zastoupení těhotenství komplikovaných diabetem předpokládali opak. Tuto skutečnost lze vysvětlit na jedné straně časnějším ukončováním těhotenství ve skupinách těhotných s DM 1. typu a těhotných s metabolickým syndromem. Tato těhotenství jsou provázena dále stoupající inzulínorezistencí s nutností podávat velké substituční dávky inzulínu k udržení normoglykémie. Na druhé straně jsme se setkávali s dobrou spoluprací pacientek v rámci diabetologické poradny a s velkou snahou o dobrou kompenzaci diabetu jako prevence diabetické fetopatie (sledováno stanovením HbA<sub>1c</sub> dle IFCC u obou výše uvedených skupin těhotných žen).

Nejcharakterističtějším rysem změn v hladinách krevních tuků provázejících těhotenství je vzestup plazmatických triacylglycerolů (Tg), méně pak cholesterolu (T-Ch). Četné literární zdroje souhlasně uvádějí, že se tak děje vlivem placentárních hormonů (estradiol, placentární laktogen, progesteron), a to i navzdory těhotenské hydrémii, tj. vyššímu vzestupu krevní plazmy než vzestupu objemu erytrocytů

[2,3,47,50,63,69,73]. Na zvýšení hladiny Tg se v druhé polovině těhotenství podílí i stoupající inzulinová rezistence (IR). Organismus tak získává energii z náhradních zdrojů a těmi jsou tuky. Nakonec stoupající hladina prolaktinu (PRL) inhibuje lipoproteinovou lipázu (LPL) na povrchu endoteliálních buněk kapilár, která Tg hydrolyzuje.

Ve srovnání s netěhotnými zdravými kontrolami jsme ve shodě s předchozími publikacemi zaznamenali v pozdním těhotenství (32. - 34. týden) ve skupině zdravých těhotných žen, těhotných žen s GDM i ve skupině těhotných žen s DM 1. typu dvoj - až trojnásobný vzestup plazmatických triacylglycerolů (Tg). Hladina celkového cholesterolu (T-Ch) se u těchto tří skupin těhotných žen vůči netěhotným kontrolám zvýšila v průběhu těhotenství o cca 40% a hladina LDL-cholesterolu (LDL-Ch) o 40-60% (viz tabulka č. 34). Pro všechny tři parametry lipidového spektra (T-Ch, Tg, LDL-Ch) ve všech třech skupinách těhotných žen byl tento vzestup vůči netěhotným zdravým kontrolám statisticky významný (viz tabulky č. 30, 31 a 32).

U skupiny těhotných žen s metabolickým syndromem (MS) se hladiny celkového cholesterolu (T-Ch) a LDL-cholesterolu (LDL-Ch) chovaly v průběhu těhotenství odlišně. Jak vyplývá z grafů č. 1 a 3, vykazoval celkový cholesterol (T-Ch) i LDL-cholesterol (LDL-Ch) v průběhu těhotenství nejmenší změny. Ve skupině žen s metabolickým syndromem došlo v průběhu těhotenství vůči netěhotným zdravým kontrolám k vzestupu celkového cholesterolu (T-Ch) o 2% a průměrná hladina LDL-cholesterolu (LDL-Ch) se nelišila v této skupině (ve 32. - 34. týdnu) od netěhotných kontrol.

Triacylglyceroly se ve skupině žen s metabolickým syndromem zvýšily vůči netěhotným zdravým kontrolám téměř 2,5 násobně, tj. o 144%. Z grafu č. 2 vyplývá, že tento vzestup byl vůči výchozí hodnotě na počátku těhotenství nejmenší právě ve skupině s metabolickým syndromem (54%). Druhý nejmenší vzestup Tg jsme zaznamenali ve skupině žen s GDM (65%). Obě tyto skupiny měly nejvyšší výchozí hodnoty triacylglycerolů (Tg). U žen s metabolickým syndromem to odráží příslušnost ke skupině (vysoké Tg jsou jedním z diagnostických kritérií MS) a u žen s GDM vede zvýšená IR již na počátku gravidity k využívání náhradních zdrojů energie, kterými jsou tuky.

Na změny HDL-cholesterolu (HDL-Ch) v průběhu fyziologického těhotenství

neexistují jednoznačné názory. Někteří autoři neprokázali v průběhu těhotenství žádné změny v hladinách HDL-cholesterolu, jiní prokázali malý vzestup HDL-cholesterolu v prvním trimestru [47,73]. Vzestup dosáhl maxima ve druhém trimestru (vzestup o 25%) a poté následoval statisticky významný pokles v posledním trimestru [73]. My jsme v těhotenství prováděli pouze dva odběry, tj. na počátku gravidity a ve 3. trimestru a ve všech našich skupinách těhotných žen jsme zaznamenali vzestup HDL-Ch ve 3. trimestru. Statisticky významný rozdíl mezi průměrnou hladinou HDL-cholesterolu na počátku gravidity a v posledním trimestru jsme prokázali ve skupině zdravých těhotných žen (zvýšení HDL-Ch o 10%,  $p < 0,01$ ), ve skupině žen s GDM (zvýšení HDL-Ch o 18%,  $p < 0,01$ ) a ve skupině žen s DM 1. typu (zvýšení HDL-Ch o 17%,  $p < 0,01$ ). U skupiny těhotných s metabolickým syndromem byl prokázán nejnižší nárůst (statisticky nevýznamné,  $p = 0,206$ ). Námi naměřené průměrné hladiny HDL-cholesterolu ve třetím trimestru se ve skupině zdravých těhotných žen ( $1,91 \pm 0,43$  mmol/l) blížily více hodnotách, které uvádí Piechota pro druhý trimestr ( $1,80 \pm 0,46$  mmol/l) [73]. Rozdíly mohou být vysvětleny vyšší fyzickou aktivitou v naší skupině zdravých těhotných žen, popřípadě v polské studii vyšším zastoupením žen, které se ani v těhotenství nevzdaly kouření. Vliv mohlo mít i laboratorní stanovení, kdy naše laboratoř již využívá modernější metody přímého stanovení HDL-Ch, při níž jsou k blokaci non-HDL částic použity polyanionty a polymery (dextran sulfát v přítomnosti magnézium sulfátu).

Jak již bylo uvedeno v úvodu práce, vedle zdravých těhotných žen jsme se zabývali změnami krevních tuků u rizikových skupin pacientek, tj. u těhotných žen s GDM, s DM 1. typu a s metabolickým syndromem.

Diabetes mellitus sám o sobě znamená vždy vysoké riziko ischemické choroby srdeční, které je cca 2 - 4 krát vyšší než u nediabetické populace. Riziko ICHS se obecně zvyšuje mezi diabetiky více u žen než u mužů [39]. Tyto nálezy pak vedou k názoru, že DM eliminuje protektivní vliv ženského pohlaví na vznik ICHS [39].

Rovněž nejzávažnějším zdravotním důsledkem metabolického syndromu je urychlení rozvoje aterosklerózy a významné zvýšení kardiovaskulární morbidity i mortality. Dle studie MONICA z roku 2000 - 2001 [19] dosahovala incidence MS v populaci žen České republiky 24,4% (šetření provedeno v devíti vybraných okresech v náhodně vybraném vzorku osob ve věku 25 - 64 let). Pro potvrzení diagnózy MS je nutná přítomnost nejméně tří z pěti nezávislých rizikových faktorů,

mezi které patří i glykémie na lačno  $\geq 5,6$  mmol/l. U geneticky predisponovaných osob se špatný životní styl (nadměrný energetický příjem a nedostatečná pohybová aktivita) podílí na vývoji patologie od poruchy glukózové tolerance (PGT), přes zvýšenou glykémii na lačno, až po výskyt DM 2. typu (pozn.: řada nemocných s PGT a DM 2. typu může mít lačné glykémie normální, přitom právě postprandiální hyperglykémie je rizikovým faktorem kardiovaskulární mortality) [72]. Předpokládá se, že výskyt MS bude stoupat v rozvinutých i rozvíjejících se zemích světa a na základě toho lze předpokládat nárůst DM 2. typu, který bude postihovat častěji i mladší ročníky.

Přesouvání těhotenství např. z důvodu budování kariéry do vyššího věku vede k tomu, že v mnoha zemích světa stoupají i těhotenství žen s DM 2. typu a dokonce překračují počty těhotenství žen s DM 1. typu [23]. Ženy s DM 2. typu se od žen s DM 1. typu liší v několika důležitých ohledech: jsou obvykle starší a obéznější a již tato skutečnost je spojena s vyšší perinatální mortalitou [23]. DM 2. typu nemusí být diagnostikován před graviditou, ale je poprvé zjištěn v těhotenství a zprvu označen jako GDM, což je kategorie, která zahrnuje ženy s nižšími stupni hyperglykémie [13,40,42]. U žen s GDM je 17 - 63% riziko, že se u nich v průběhu pěti až šestnácti let vyvine DM 2. typu [13]. Riziko ovlivňuje řada faktorů, z nichž nejvýznamnější je diagnóza GDM v první polovině těhotenství a nutnost podávání inzulínu k udržení normoglykémie [13]. Tyto faktory reprezentují pravděpodobně závažnost inzulínové rezistence (IR), která je známkou budoucího diabetu a jiných vaskulárních komplikací.

Celosvětově neexistují jednotné postupy a kritéria pro diagnostiku GDM (O'Sullivanův test, o-GTT se 75 nebo 100 g glukózy). Pro o-GTT se 75 g sacharidů existují rozdílné hranice podle České diabetologické společnosti (ČDS), Americké diabetická asociace (American Diabetes Association, ADA) i WHO. Dále považují ČDS i WHO hodnocení glykémie za jednu hodinu po zátěži za fakultativní. Na druhou stranu zkušenosti z řady pracovišť včetně naší kliniky ukazují, že vyloučením žen s vyššími hodnotami glykémie za jednu hodinu po zátěži ze skupiny žen s GDM může vést k nárůstu makrosomie a porodnických komplikací, tj. císařských řezů i dystokie ramének [55]. Léčba GDM rovněž snižuje pravděpodobnost výskytu preeklampsie [41,55]. Sjednotit diagnostická kritéria GDM a objasnit vztah mezi různými stupni mateřské hyperglykémie a riziky pro plod měla za úkol HAPO studie.



Tato studie zahrnula 23 316 těhotných žen z 9 zemí světa a z 15 center [40,41,42, 43]. Výsledky ještě nejsou kompletně zpracovány, ale již nyní lze uzavřít, že byl prokázán silný kontinuální vztah mezi mateřskou hyperglykemií a výsledkem těhotenství. S nepříznivým výsledkem těhotenství nejvíce korelovala hladina lačné glykémie [43].

Během své praxe se gynekologové často jako první setkávají s ženami v reprodukčním věku postiženými metabolickým syndromem. Gynekologům je dobře znám význam a důsledky PCOS, ale méně již důsledky metabolického syndromu. PCOS a metabolický syndrom jsou sice dva rozdílné, přesto překrývající se syndromy. Společným jmenovatelem je inzulínová rezistence, která je charakteristická pro metabolický syndrom a vyskytuje se rovněž u velkého procenta obézních žen s PCOS [27].

Pro pacientky s metabolickým syndromem představuje těhotenství velkou zátěž, kdy dále vzrůstá již tak přítomná inzulínová rezistence (IR). Pět z našich devíti pacientek s metabolickým syndromem (MS) vstoupilo do těhotenství s diagnózou diabetu mellitu 2. typu na perorálním antidiabetiku (metformin, který ne zcela jasným způsobem snižuje IR). U dalších tří těhotných s MS byl diagnostikován GDM. Jedna pacientka s GDM vyžadovala ke kompenzaci diabetu inzulín (91 jednotek). U této ženy patologické o-GTT po porodu potvrdilo diagnózu diabetu mellitu 2. typu a bylo nasazeno perorální antidiabetikum (PAD). Zbýlé dvě ženy se po porodu vrátily k dietě č. 3 a poslední pacientka byla po celou dobu těhotenství i po porodu bez diabetu. U tří z šesti pacientek s metabolickým syndromem, které v době těhotenství užívaly léky na snížení tlaku a byly vyšetřeny za dva roky po porodu, došlo od porodu ke zvýšení dávky antihypertenziva.

U pacientek s metabolickým syndromem jsme zaznamenali minimální a statisticky nevýznamné změny v hladinách T-Ch, LDL-Ch a HDL-Ch v průběhu těhotenství (viz tabulka č. 33). Pouze vzestup Tg byl u této skupiny těhotných žen v průběhu těhotenství statisticky významný ( $p < 0,01$ ) i když nejnižší ve srovnání s vzestupem Tg v ostatních skupinách těhotných žen.

Pro dyslipidémii u metabolického syndromu je typická hypertriacylglycerolémie, snížení HDL-cholesterolu, zvýšení postprandiální lipémie a zvýšení malých denzních LDL partikulí (LDL-III) [72]. Zvláště malé denzní LDL částice ( $< 25$  nm), které jsou

snáze modifikovatelné (modifikace oxidací a glykací), jsou vysoce aterogenní, podporují endotelovou dysfunkci a formaci pěnových buněk. Ve fyziologickém těhotenství se změnami ve velikosti LDL částic zabýval Sattar a kol., který na malém souboru těhotných žen prokázal změny ve velikosti LDL částic ve prospěch malých denzních LDL-III [89]. Pravděpodobnost tvorby LDL-III byla o to větší, čím vyšší byla hladina triacylglyceridů (Tg) na počátku gravidity anebo k čím větší změně v hladině triacylglyceridů v průběhu těhotenství došlo [89,91]. Ke změně ve složení LDL lipoproteinů ve prospěch LDL-III (< 25 nm) na úkor LDL-II (25 - 26 nm) nedocházelo postupně se stoupající hladinou triacylglycerolů, ale až když bylo dosaženo určitého prahu. Autoři uvádějí, že tohoto prahu bylo dosaženo u různých žen v různém gestačním stádiu a při rozdílných koncentracích triacylglycerolů. Vztah mezi hladinou triacylglycerolů a průměrem LDL částice je dobře zdokumentován i mimo těhotenství [22,37,66,91].

Ve své práci jsem se nezabývala změnami ve složení LDL částic ve skupině těhotných žen s metabolickým syndromem. Ve shodě se Sattarem lze ale předpokládat, že právě ve skupině těhotných žen s metabolickým syndromem, s nejvyššími výchozími hodnotami triacylglycerolů (diagnostické kritérium MS), bude docházet nejčastěji ke změně ve složení LDL lipoproteinů ve prospěch vysoce aterogenních, malých denzních LDL-III částic. Proto i při minimálních změnách v koncentraci LDL-cholesterolu (LDL-Ch) ve třetím trimestru těhotenství, kdy jeho hladiny dosahovaly ve skupině těhotných s metabolickým syndromem hodnoty 2,56 mmol/l lze očekávat, že LDL-Ch nebude odrážet skutečnou aterogenitu krevní plazmy. Vyšetřením apo B (informuje o počtu aterogenních částic) jsme v souladu s výše uvedeným prokázali nejvyšší průměrnou hladinu apo B ve skupině žen s metabolickým syndromem.

Velké studie posledních let prokázaly, že zvýšenou pohybovou aktivitou (zvýšení počtu inzulinových receptorů ve tkáních), redukcí hmotnosti a farmakoterapií (thiazolidindiony, metformin) lze u osob s metabolickým syndromem snížit inzulinovou rezistenci [7,3,28,80]. Změna životního stylu je zvláště důležitá do té doby, než dojde u osob s metabolickým syndromem k vývoji poruchy glukózové tolerance. Za této situace je přechod v diabetes rychlý a možnosti úspěšné intervence jsou omezeny [87]. Thiazolidindiony jsou řazeny mezi perorální antidiabetika, která jsou zatím indikována v monoterapii nebo v kombinované léčbě

u nemocných s diabetem mellitem [3]. Jejich podání vede ke snížení inzulínové rezistence, jež vede k poklesu nároků na sekreci inzulínu  $\beta$  buňkami pankreatu, a tím k jejich ochraně. Thiazolidindiony zvyšují produkci glukózových transportérů a jejich translokace do buněčné membrány kosterního svalu a adipocytů zlepšuje odsun glukózy [3].

Rovněž výběr vhodného antihypertenziva s příznivým účinkem na inzulínovou rezistenci (ACE inhibitory a blokátory kalciového kanálu) je u pacientek s metabolickým syndromem zásadní, i když plně v rukou internisty, stejně jako hypolipidemika u diagnostikovaných poruch lipidového metabolismu. Jak dokládá naše skupina pacientek s metabolickým syndromem, jedná se o mladé ženy, které se cítí relativně dobře a které samy sebe nepočítají mezi nemocné. Pochopení problematiky ze strany pacientky, úprava životosprávy, boj proti obezitě, zanechání kouření, to jsou opatření, která jsou klíčová z hlediska kardiovaskulární prevence a prevence diabetu mellitu 2. typu, a která musí farmakoterapii předcházet [80].

Řada prací dokládá vztah mezi koncentrací plazmatických lipidů na počátku těhotenství, hlavně hypertriacylglycerolémií a rizikem preeklampsie [31,60]. V práci Equobahrie a kolektivu jsou triacylglyceroly nad 1,5 mmol/l na počátku těhotenství spojovány s vývojem preeklampsie u 50% těhotných žen a ženy s preeklampií měly dvojnásobný výskyt obezity definovaný BMI nad 25 oproti ženám bez preeklampsie (63% vs 32%) [31]. I přes nedostatky (krev na stanovení krevních tuků nebyla odebírána na lačno a byl zohledňován čas od posledního jídla) má dokumentace vztahu dyslipidémie na počátku gravidity a preeklampsie značný klinický význam. Zvyšující se zastoupení nadváhy, obezity a metabolického syndromu v populaci může vést k náchylnosti žen reprodukčního věku k hypertenzním poruchám v těhotenství. V USA je uváděna eklampsie na 3. místě v pořadí mateřských úmrtí a odpovídá za 16% mateřských úmrtí po TEN (20%) a hemorragiích (17%). V naší skupině zdravých těhotných žen s BMI  $23,3 \pm 3,5$  činila průměrná hodnota triacylglycerolů ve 12. týdnu  $1,08 \pm 0,40$  mmol/l. Žádné z těchto těhotenství nebylo komplikováno preeklampií. Ve skupině těhotných žen s metabolickým syndromem (BMI  $40,0 \pm 8,7$ ), s hodnotou triacylglycerolů ve 12. týdnu  $1,46 \pm 0,37$  mmol/l jsme ukončovali těhotenství dvakrát pro dekompenzovanou chronickou hypertenzi na počátku 37. týdne. To, že v naší skupině těhotných žen s metabolickým syndromem nedošlo k výskytu preeklampsie, bylo pravděpodobně způsobeno tím, že

jsme tato těhotenství ukončovali nejpozději na počátku 38. týdne.

V České republice je eklampsie uváděna až na 5. místě příčin mateřských úmrtí a výskyt eklampsie kolísá (v roce 2003 1 eklampsie na 4 642 porodů, v roce 2010 1 eklampsie na 3 488 porodů, v roce 2011 1 eklampsie na 4 889 porodů). Vysvětlením vyššího výskytu eklampsie v USA než v České republice může být, vedle rozdílného přístupu ke zdravotní péči některých skupin obyvatel USA, i vysoký výskyt obezity právě těchto skupin obyvatel (černošských žen v USA, amerických indiánů a Američanek hispánského původu). Tyto skupiny obyvatel jsou vybaveny tzv. šetřícími geny [72,97], kvůli kterým se u nich obezita v podmínkách dostatku stravy a nedostatku pohybu vyvíjí obzvláště rychlým tempem. Vyšší výskyt MS spojený s hypertriacylglycerolémií pak může vést k náchylnosti těchto žen k hypertenzním poruchám v těhotenství.

Hyperlipidémie, která je typická pro druhou polovinu těhotenství, může být čistě fyziologickou odpovědí ženského organismu na těhotenství. Fyziologická hyperlipidémie v těhotenství má zřejmě význam z několika důvodů.

Za prvé: vzestup triacylglycerolů (Tg) může zvýšit transplacentární přenos a tím i dostupnost esenciálních a neesenciálních volných mastných kyselin (VMK) k plodu v době jeho rychlého hmotnostního přírůstku [50].

Za druhé: rovněž zvýšení plazmatických hladin T-Ch slouží jako stavební kámen pro plod i pro placentu, kde je cholesterol prekursorem pro syntézu steroidních hormonů [50].

Za třetí: každé těhotenství je provázeno lehkým stupněm inzulínové rezistence a zvýšení plazmatických hladin Tg může být barometrem metabolické adaptace organismu ženy na vyvíjející se těhotenství [50].

Za čtvrté: hyperlipidémie v těhotenství může sama o sobě fungovat jako rizikový faktor vývoje aterosklerotických změn [50]. Dyslipidémie je jedním z nejzávažnějších faktorů rozvoje kardiovaskulárního onemocnění (KVO), především ICHS. Zvýšená koncentrace LDL-Ch, T-Ch, Tg a snížená koncentrace HDL-Ch jsou nezávislými rizikovými faktory pro rozvoj ICHS [105]. Neexistují jednotné názory na to, zda hyperlipidémie v těhotenství má nebo nemá patologický význam. Existují práce, které prokazují spojení mezi paritou a kardiovaskulárním onemocněním v pozdějším životě [12,24,35]. Tyto literární zdroje shodně uvádějí pomalý pokles celkového cholesterolu

(T-Ch) a LDL-cholesterolu (LDL-Ch), které zůstávají zvýšeny i po 20. týdnu po porodu [69].

Jako rizikový z hlediska možného KVO onemocnění je považován pokles i HDL-Ch po porodu. Výsledky studie CARDIA ukazují, že těhotenství, zvláště pak porod prvního dítěte, má negativní vliv na hladiny HDL-cholesterolu [35,59]. V naší práci došlo ve skupině těhotných s metabolickým syndromem za 2 roky po porodu k poklesu průměrné hodnoty HDL-Ch vůči průměrné výchozí hodnotě na počátku gravidity o 22%, u skupiny těhotných žen s GDM o 7%, u skupiny zdravých těhotných žen o 8%. Pouze ve skupině těhotných žen s DM 1. typu byla hodnota HDL-cholesterolu za 2 roky po porodu o 5% vyšší než výchozí hodnota na počátku těhotenství, tj. ve 12. týdnu. Za půl roku a 2 roky po porodu byl prokázán statisticky významný rozdíl mezi průměrnou hodnotou HDL-Ch netěhotných zdravých kontrol a hodnotou HDL-Ch žen s metabolickým syndromem, statistická významnost dosahovala hodnoty  $p < 0,01$  a  $p < 0,001$ . Statisticky významný rozdíl v hladině HDL-cholesterolu mezi skupinou zdravých netěhotných kontrol a skupinou žen s metabolickým syndromem 2 roky po porodu může znamenat další zvýšení kardiovaskulárního rizika u této skupiny žen.

Apolipoprotein B je ze všech běžně stanovovaných lipidových parametrů nejpresnějším ukazatelem rizika KVO, protože nás informuje o počtu aterogenních částic [105]. Všechny hlavní aterogenní lipoproteinové částice obsahují jednu molekulu apo B-100, ale různé množství cholesterolu. Nejvyšší průměrná hladina apo B se vyskytovala, v soulase s naším očekáváním, v nejrizikovější skupině žen s metabolickým syndromem (viz strana č. 97) To, že nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v hladině apo B mezi jednotlivými skupinami ( $p = 0,584$ ) a že se tyto průměrné hodnoty neblížily klinicky významným hodnotám ( $> 1,2$  g/l) si vysvětlujeme nízkým průměrným věkem našich žen.

Poměr apo B/apo A-I nejlépe ze všech lipidových parametrů komplexně odráží poměr počtu i kvalitu aterogenních a antiaterogenních částic v organismu [105]. Při porovnávání poměru apo B/apo A-I mezi jednotlivými skupinami jsme prokázali statisticky významný rozdíl na hladině významnosti  $p = 0,013$ . Při mnohonásobném porovnávání s použitím Bonferroniho korekce byl tento rozdíl statisticky významný pouze mezi skupinou žen s metabolickým syndromem a skupinou netěhotných kontrol a jen potvrzuje rizikovost skupiny žen s metabolickým syndromem. Hodnoty

tohoto poměru, odpovídající zhruba 25., 50. a 75. percentilu, slouží jako cílové hodnoty pro osoby ve vysokém, středním a nízkém riziku a jsou pro ženy definovány hodnotami: 0,5 - 0,6 - 0,8. Poměr apo B/apo A-I v nejrizikovější skupině s metabolickým syndromem odpovídal hodnotě 0,5, tj. 25. percentilu. I v nejrizikovější skupině žen s metabolickým syndromem svědčí nízké hodnoty apo B i nízké hodnoty poměru apo B/apo A-I o malé výtěžnosti tohoto stanovení v této věkové skupině.

Lipoprotein(a) se od svého objevení v 70. letech 20. století dostává do popředí zájmu jako jeden z možných nových rizikových faktorů, který urychluje projevy aterosklerózy. Za rizikové hodnoty jsou považovány hladiny přes 300 mg/l [119,94]. U pacientů s hladinou lipoproteinu(a) > 500 mg/l a současně zvýšenou hladinou LDL-Ch je riziko časně ICHS oproti zdravé populaci zvýšeno šestkrát [104]. Hladina Lp(a) je z více než 95% dána geneticky, je poměrně stabilní po celou dobu života a téměř neovlivnitelná dietou. Z důvodu malého počtu pacientů jsme v naší práci porovnávali pouze hladiny Lp(a) mezi jednotlivými skupinami půl roku po porodu. V souhlase s literárními údaji [62] prokazujeme značnou inter-individuální variabilitu v plazmatických koncentracích Lp(a) i v našich vyšetřovaných skupinách žen. V souboru třiceti netěhotných kontrol se hladina Lp(a) pohybovala v rozmezí hodnot 80 - 1 297 mg/l. Hodnota Lp(a) > 500 mg/l byla překročena pětkrát. Tisícové hodnoty se půl roku po porodu častěji vyskytovaly i ve skupině žen s DM 1. typu a s metabolickým syndromem. Při porovnávání mediánu Lp(a) v jednotlivých skupinách půl roku po porodu byly nejvyšší hodnoty naměřeny ve dvou, z hlediska kardiovaskulární morbidity nejrizikovějších skupinách žen, tj. skupině žen s DM 1. typu a skupině žen s metabolickým syndromem. Statisticky významný rozdíl v Lp(a) mezi jednotlivými skupinami ale prokázán nebyl ( $p = 0,062$ ). Tento výsledek si vysvětlujeme malým počtem žen v rizikových skupinách.

Lipoprotein(a) je v literatuře uváděn v souvislosti s preeklampií a hypotrofizací plodů. Wang zaznamenal pěti až desetinásobný vzestup lipoproteinu(a) u střední a těžké preeklampsie, Sattar tento náleznepotvrzuje [113,85]. Sattar, který používá stejný princip stanovení, jaký byl užit i v této disertační práci (latexovými částicemi zesílené imunoturbidimetrické stanovení), zdůrazňuje přesnost této metody stanovení a to v pásmu vysokých, středních i nízkých koncentrací Lp(a). Uzavírá, proto, že preeklampsie není spojena se signifikantně zvýšenou hladinou Lp(a) a je nepravděpodobné, že by Lp(a) hrál roli v patogenezi preeklampsie. Nelze však

vyločit změnu citlivost placentárních cév při preeklampsii k antifibrinolytickému účinku Lp(a). V našem souboru pacientek jsme nezaznamenali výskyt preeklampsie ani hypotrofizace plodů a proto není možné se ke vztahu Lp(a) k těmto patologiím vyjádřit.

Ze skupiny padesáti šesti těhotných žen jsme u dvou (3,6%) z nich prokázali suprafyziologický vzestup celkového cholesterolu (T-Ch) a triacylglycerolů (Tg) ve 3. trimestru (suprafyziologický vzestup je definován jako vzestup, který je rovný nebo vyšší než 95. percentil referenčních hodnot uváděných polskými autory). U pacientky P.K., ze skupiny zdravých těhotných žen, se jednalo o vzestup celkového cholesterolu (T-Ch). U pacientky B.H., ze skupiny těhotných s DM 1. typu, se jednalo o vzestup triacylglycerolů (Tg), viz kapitola 7.7.

Se suprafyziologickým vzestupem T-Ch a Tg jsme se v těhotenství setkali pouze u malého procenta žen (3,6%). U pacientky P.K., ze skupiny zdravých těhotných žen, byl hypercholesterolémií postižen otec a tuto poruchu bylo možné předpokládat i u naší pacientky. U pacientky B.H., ze skupiny žen s DM 1. typu, se jednalo o 17 let trvající diabetes na CSII komplikovaný prostou diabetickou retinopatií. Žena otěhotněla spontánně a plánovaně. I když hodnota glykovaného hemoglobinu dosahovala ve 3. trimestru hodnoty 33 mmol/mol, tj. byla nižší než doporučené rozmezí pro dobře kontrolovaný diabetes mellitus (43 - 53 mmol/mol, IFCC), jednalo se o labilní diabetes. Dalšími vyšetřeními mimo graviditu bude třeba zvýšení hladiny triacylglycerolů potvrdit nebo vyloučit. Dyslipidémie se u DM 1. typu v důsledku nedostatku inzulínu vyvíjí velmi rychle a jedná se o zvýšení hladiny Tg při nedostatečně potlačené lipolýze v tukové tkáni. Riziko ICHS je u diabetiků dvakrát až čtyřikrát vyšší než u nediabetické populace a proto je třeba případné dyslipidémie včas léčit.

Tato práce vedla k odhalení malého počtu pacientek se suprafyziologickým vzestupem některé složky lipidového spektra. Proto se nedomnívám, že budeme v budoucnu těhotným ženám ve 3. trimestru hladinny krevních tuků pravidelně odebírat. Pokud však při vyšetření ve 3. trimestru v těhotenství náhodně odhalíme hodnoty T-Ch rovné nebo vyšší hodnotě 9,83 mmol/l a hodnoty Tg rovné nebo vyšší

hodnotě 4,68 mmol/l, je třeba uvažovat o závažné hyperlipidémii a doporučit pacientce odběr krevních tuků za standardních podmínek mimo graviditu. Na těhotenství je jistě nutno pohlížet jako na zátěžovou situaci, při které se mohou poprvé projevit genetické predispozice daného jedince. U žen se zatíženou RA (předčasná manifestace aterosklerózy u příbuzných I. st., porucha metabolismu tuků u příbuzných I. st.) ale bez zjevné hyperlipidémie mimo těhotenství, by mohlo být vyšetřování lipidů a lipoproteinů ve třetím trimestru těhotenství sensitivním testem, který pomůže vytipovat ženy se zvýšeným rizikem kardiovaskulárního onemocnění (KVO).



## 9. Závěry

1) Ve skupině zdravých těhotných žen, těhotných žen s GDM a těhotných žen s DM 1. typu jsme ve třetím trimestru těhotenství prokázali dvoj - až trojnásobný vzestup triacylglycerolů (Tg), vzestup celkového cholesterolu (Tg) o 40% a vzestup LDL-cholesterolu (LDL-Ch) o 40 - 60% vůči netěhotným zdravým kontrolám (statisticky významné, viz tabulky č. 30, 31, 32).

2) Ve skupině těhotných žen s metabolickým syndromem jsme ve třetím trimestru těhotenství prokázali 2,5 - násobný vzestup triacylglycerolů (Tg) vůči netěhotným zdravým kontrolám (statisticky významné  $p < 0,001$ , viz tabulka č. 33). Hladina celkového cholesterolu (T-Ch) a LDL-cholesterolu (LDL-Ch) zůstala ve třetím trimestru vůči netěhotným zdravým kontrolám beze změny (viz tabulka č. 33).

3) Ve skupině těhotných žen s metabolickým syndromem jsme prokázali půl roku a dva roky po porodu statisticky významný pokles HDL-cholesterolu ve srovnání s netěhotnými zdravými kontrolami ( $p < 0,01$  a  $p < 0,001$ ).

4) Při porovnávání hladiny apo B mezi jednotlivými skupinami těhotných žen půl roku po porodu a netěhotnými kontrolami nebyl prokázán statisticky významný rozdíl ( $p = 0,584$ ). I v nejrizikovější skupině žen s metabolickým syndromem svědčí nízké hodnoty apo B i nízké hodnoty poměru apo B/apo A-I o malé výtěžnosti tohoto stanovení v této věkové skupině.

5) PCOS a metabolický syndrom jsou sice dvě odlišná, přesto se překrývající onemocnění, jejichž společným jmenovatelem je inzulínová rezistence (IR). Těhotenství žen s metabolickým syndromem představuje pro pacientku velkou zátěž, po porodu je obvykle nutné zvýšit dávku antihypertenziva a pokud již do těhotenství nevstupují s DM 2. typu, je GDM po porodu často překlasifikován na DM 2. typu. Gynekolog by jako první mohl navrhnout vyšetření směřující ke správné diagnóze a léčbě.

6) Pro malou výtěžnost (3,6%) nelze vyšetřování lipidů a lipoproteinů doporučit jako standartní vyšetření těhotných ve 3. trimestru těhotenství. Těhotenství jako „zátěžovou situaci“ by bylo vhodné využít u žen se zatíženou RA (předčasná manifestace aterosklerózy u příbuzných I. st., porucha metabolismu tuků u příbuzných I. st.), ale bez zjevné hyperlipidémie mimo těhotenství.

## Seznam obrázků

OBRÁZEK Č. 1 – STRUKTURA ZEMŘELÝCH PODLE PŘÍČIN SMRTI U MUŽŮ A ŽEN, ČR 1990 A 2010 (ZDROJ ÚZIS) .....	13
OBRÁZEK Č. 2 – RIZIKOVÉ FAKTORY CÉVNÍCH ONEMOCNĚNÍ IDENTIFIKOVATELNÉ BĚHEM TĚHOTENSTVÍ [88] .....	15
OBRÁZEK Č. 3 – .....ZDRAVÁ CÉVA A CÉVA POSTIŽENÁ ATERO SKLEROTICKÝM PROCESEM (OBRÁZEK PŘETIŠTĚN SE SOUHLASEM FIRMY DIADEXUS, INC.) .....	22
OBRÁZEK Č. 4 – ....CÉVY S ATERO SKLEROTICKÝMI PLÁTY S ROZDÍLNOU STABILITOU (OBRÁZEK PŘETIŠTĚN SE SOUHLASEM FIRMY DIADEXUS, INC.) .....	22
OBRÁZEK Č. 5 – ..... VÝVOJ ATERO SKLEROTICKÉHO PLÁTU A JEHO RUPTURA (OBRÁZEK PŘETIŠTĚN SE SOUHLASEM FIRMY DIADEXUS, INC.) .....	23
OBRÁZEK Č. 6 – STRUKTURA LIPOPROTEINU [70] .....	26
OBRÁZEK Č. 7 – PROJEVY METABOLICKÉHO SYNDROMU [72] .....	36
OBRÁZEK Č. 8 – ..... PLAZMATICKÉ TRIACYLGLYCEROLY (TG) V PRŮBĚHU TĚHOTENSTVÍ A 6 TÝDNŮ PO PORODU (TEČKOVANÁ ČÁRA ODPOVÍDÁ 50. PERCENTILU HODNOT V JEDNOTLIVÝCH TÝDNECH, PLNÁ ČÁRA ODPOVÍDÁ $\pm 2$ SD, PŘERUŠOVANÁ LINIE ZOBRAZUJE HORNÍ A DOLNÍ HRANICI REFERENČNÍCH HODNOT PRO NETĚHOTNÝ STAV, ZDE 97,5. A 2,5. PERCENTIL) [10]. .....	52
OBRÁZEK Č. 9 – .... PLAZMATICKÝ CHOLESTEROL (T-CH) V PRŮBĚHU TĚHOTENSTVÍ A 6 TÝDNŮ PO PORODU (TEČKOVANÁ ČÁRA ODPOVÍDÁ 50. PERCENTILU HODNOT V JEDNOTLIVÝCH TÝDNECH, PLNÁ ČÁRA ODPOVÍDÁ $\pm 2$ SD, PŘERUŠOVANÁ LINIE ZOBRAZUJE HORNÍ A DOLNÍ HRANICI REFERENČNÍCH HODNOT PRO NETĚHOTNÝ STAV, ZDE 97,5. A 2,5. PERCENTIL) [10] .....	54
OBRÁZEK Č. 10 –.. PLAZMATICKÝ LDL- CHOLESTEROL (LDL-CH) V PRŮBĚHU TĚHOTENSTVÍ 6 TÝDNŮ PO PORODU (TEČKOVANÁ ČÁRA ODPOVÍDÁ 50. PERCENTILU HODNOT V JEDNOTLIVÝCH TÝDNECH, PLNÁ ČÁRA ODPOVÍDÁ $\pm 2$ SD, PŘERUŠOVANÁ LINIE ZOBRAZUJE HORNÍ A DOLNÍ HRANICI REFERENČNÍCH HODNOT PRO NETĚHOTNÝ STAV, ZDE 97,5. A 2,5. PERCENTIL) [10]. .....	55

## Seznam grafů

GRAF Č. 1 – ZMĚNY V HLADINÁCH CELKOVÉHO CHOLESTEROLU (T-CH) V TĚHOTENSTVÍ A PO PORODU U JEDNOTLIVÝCH SKUPIN TĚHOTNÝCH ŽEN (BAREVNĚ JSOU OZNAČENY JEDNOTLIVÉ SKUPINY, ŠEDIVÝ PRUH ODPOVÍDÁ PRŮMĚRU $\pm$ SMĚRODATNÉ ODCHYLCE U NETĚHOTNÝCH KONTROL) .....	84
GRAF Č. 2 – ZMĚNY V HLADINÁCH TRIACYLGLYCEROLŮ (TG) V TĚHOTENSTVÍ A PO PORODU U JEDNOTLIVÝCH SKUPIN TĚHOTNÝCH ŽEN (BAREVNĚ JSOU OZNAČENY JEDNOTLIVÉ SKUPINY, ŠEDIVÝ PRUH ODPOVÍDÁ PRŮMĚRU $\pm$ SMĚRODATNÉ ODCHYLCE U NETĚHOTNÝCH KONTROL) .....	85
GRAF Č. 3 – ZMĚNY V HLADINÁCH LDL-CHOLESTEROLU (L-CH) V TĚHOTENSTVÍ A PO PORODU U JEDNOTLIVÝCH SKUPIN TĚHOTNÝCH ŽEN (BAREVNĚ JSOU OZNAČENY JEDNOTLIVÉ SKUPINY, ŠEDIVÝ PRUH ODPOVÍDÁ PRŮMĚRU $\pm$ SMĚRODATNÉ ODCHYLCE U NETĚHOTNÝCH KONTROL) .....	87
GRAF Č. 4 – ZMĚNY V HLADINÁCH HDL-CHOLESTEROLU (HDL-CH) V PRŮBĚHU TĚHOTENSTVÍ A PO PORODU U JEDNOTLIVÝCH SKUPIN TĚHOTNÝCH (BAREVNĚ JSOU OZNAČENY JEDNOTLIVÉ SKUPINY, ŠEDÝ PRUH ODPOVÍDÁ PRŮMĚRU $\pm$ SMĚRODATNÉ ODCHYLCE U NETĚHOTNÝCH KONTROL) .....	89
GRAF Č. 5 – HLADINA CELKOVÉHO CHOLESTEROLU (T-CH) V TĚHOTENSTVÍ A PO PORODU U PACIENTKY P.K. ZE SKUPINY ZDRAVÝCH TĚHOTNÝCH ŽEN (SVĚTLE MODŘE JSOU ZNÁZORNĚNY PRŮMĚRNÉ HODNOTY CHOLESTEROLU VE SKUPINĚ ZDRAVÝCH TĚHOTNÝCH ŽEN, ŠEDIVÝ PRUH ODPOVÍDÁ PRŮMĚRU $\pm$ SMĚRODATNÉ ODCHYLCE U NETĚHOTNÝCH KONTROL).....	91
GRAF Č. 6 – HLADINA TRIACYLGLYCEROLŮ (TG) V TĚHOTENSTVÍ A PO PORODU U PACIENTKY B.H. ZE SKUPINY TĚHOTNÝCH S DM 1. TYPU (ZELENĚ JSOU ZNÁZORNĚNY PRŮMĚRNÉ HODNOTY TRIACYLGLYCEROLŮ VE SKUPINĚ TĚHOTNÝCH ŽEN S DM 1. TYPU, ŠEDIVÝ PRUH ODPOVÍDÁ PRŮMĚRU $\pm$ SMĚRODATNÉ ODCHYLCE U NETĚHOTNÝCH KONTROL) ....	93
GRAF Č. 7 – HLADINA HDL-CHOLESTEROLU (HDL-CH) V TĚHOTENSTVÍ A PO PORODU U PACIENTKY J.V. ZE SKUPINY TĚHOTNÝCH ŽEN S METABOLICKÝM SYNDROMEM (TMAVĚ MODŘE JSOU ZNÁZORNĚNY PRŮMĚRNÉ HODNOTY HDL-CHOLESTEROLU VE SKUPINĚ TĚHOTNÝCH ŽEN S METABOLICKÝM SYNDROMEM, ŠEDIVÝ PRUH ODPOVÍDÁ PRŮMĚRU $\pm$ SMĚRODATNÉ ODCHYLCE U NETĚHOTNÝCH KONTROL) .....	94
GRAF Č. 8 – HLADINY APOLIPOROTEINU A-I V JEDNOTLIVÝCH SKUPINÁCH TĚHOTNÝCH ŽEN PŮL ROKU PO PORODU A NETĚHOTNÝCH KONTROL (JE ZACHOVÁNO BAREVNÉ OZNAČENÍ SKUPIN, ČÍSELNĚ JE OZNAČEN PRŮMĚR, CHYBOVÁ ÚSEČKA ODPOVÍDÁ $\pm$ SMĚRODATNÉ ODCHYLCE V DANÉ SKUPINĚ).....	96
GRAF Č. 9 – HLADINY APOLIPOROTEINU B V JEDNOTLIVÝCH SKUPINÁCH TĚHOTNÝCH ŽEN ½ ROKU PO PORODU A NETĚHOTNÝCH KONTROL (JE ZACHOVÁNO BAREVNÉ OZNAČENÍ SKUPIN, ČÍSELNĚ JE OZNAČEN PRŮMĚR, CHYBOVÁ ÚSEČKA ODPOVÍDÁ $\pm$ SMĚRODATNÉ ODCHYLCE V DANÉ SKUPINĚ) .....	97

GRAF Č. 10 – POMĚR APO B/APO A-I V JEDNOTLIVÝCH SKUPINÁCH TĚHOTNÝCH ŽEN ½ ROKU PO PORODU A U NETĚHOTNÝCH KONTROL (JE ZACHOVÁNO BAREVNÉ OZNAČENÍ SKUPIN, ČÍSELNĚ JE OZNAČEN POMĚR APO B/APO A-I V DANÉ SKUPINĚ, CHYBOVÁ ÚSEČKA ODPOVÍDÁ $\pm$ SMĚRODATNÉ ODCHYLCE V DANÉ SKUPINĚ).....	98
GRAF Č. 11 – LIPOPROTEIN(A) V JEDNOTLIVÝCH SKUPINÁCH ŽEN PŮL ROKU PO PORODU A U NETĚHOTNÝCH KONTROL (JE ZACHOVÁNO BAREVNÉ OZNAČENÍ SKUPIN, ČÍSELNĚ JE OZNAČEN MEDIÁN, CHYBOVÁ ÚSEČKA ODPOVÍDÁ 25. A 75. PERCENTILU) .....	99

## Seznam tabulek

TABULKA Č. 1 – STÁDIA ATERO SKLEROTICKÉHO PROCESU [3] .....	17
TABULKA Č. 2 – FAKTORY VEDOUĆÍ K POŠKOZENÍ ENDOTELU [3] .....	17
TABULKA Č. 3 – NEOVLIVNITELNÉ RIZIKOVÉ FAKTORY ATERO SKLERÓZY [3].....	24
TABULKA Č. 4 – OVLIVNITELNÉ RIZIKOVÉ FAKTORY ATERO SKLERÓZY [3].....	24
TABULKA Č. 5 – OPTIMÁLNÍ HODNOTA TRIACYLGLYCEROLŮ U ŽEN [105] .....	25
TABULKA Č. 6 – FUNKCE HLAVNÍCH APOPROTEINŮ [118].....	26
TABULKA Č. 7 – CÍLOVÉ HODNOTY CELKOVÉHO CHOLESTEROLU (T-CH) A LDL- CHOLESTEROLU (LDL-CH) PRO POPULACI OBECNĚ [103,105] .....	29
TABULKA Č. 8 – OPTIMÁLNÍ HODNOTA HDL-CHOLESTEROLU (HDL-CH) U ŽEN [105].....	30
TABULKA Č. 9 – KONCENTRACE LIPOPROTEINU(A) (LP(A)) V KRVÍ A RIZIKO KARDIOVASKULÁRNÍHO ONEMOCNĚNÍ (KVO) [94].....	30
TABULKA Č. 10 – ROZDĚLENÍ LIPOPROTEINŮ, ZDROJ, NEJČETNĚJŠÍ SLOŽKY A VÝZNAMNÉ APOPROTEINY [118] .....	31
TABULKA Č. 11 – FYZIOLOGICKÉ STAVY SPOJENÉ S INZULÍNOVOU REZISTENCÍ (IR) [72] ....	32
TABULKA Č. 12 – KLINICKÉ SYNDROMY SPOJENÉ S INZULÍNOVOU REZISTENCÍ (IR) (PATOLOGICKÉ STAVY) [72].....	32
TABULKA Č. 13 – DYSLIPOPROTEINÉMIE PŘI METABOLICKÉM SYNDROMU [72].....	35
TABULKA Č. 14 – DEFINICE METABOLICKÉHO SYNDROMU (MS) PODLE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP), ADULT TREATMENT PANEL III Z ROKU 2001 [103].....	37
TABULKA Č. 15 – DEFINICE METABOLICKÉHO SYNDROMU (MS) PODLE ČIMS [48] .....	38
TABULKA Č. 16 – DVĚ DEFINICE PCOS BĚŽNĚ UŽÍVANÉ [8].....	41
TABULKA Č. 17 – DĚLENÍ MASTNÝCH KYSELIN (MK) [3].....	47
TABULKA Č. 18 – PLAZMATICKÉ KONCENTRACE APOPROTEINU A-I (APO A-I) V JEDNOTLIVÝCH TRIMESTRECH TĚHOTENSTVÍ (G/L) [73].....	57
TABULKA Č. 19 – PLAZMATICKÉ KONCENTRACE APOPROTEINU B (APO B) V JEDNOTLIVÝCH TRIMESTRECH TĚHOTENSTVÍ (G/L) [73].....	58
TABULKA Č. 20 – REFERENČNÍ HLADINY KREVNÍCH TUKŮ U TĚHOTNÝCH ŽEN V PRVNÍM TRIMESTRU (* MMOL/L , <sup>Δ</sup> G/L) [73] .....	61
TABULKA Č. 21 – REFERENČNÍ HLADINY KREVNÍCH TUKŮ U TĚHOTNÝCH ŽEN VE DRUHÉM TRIMESTRU (* MMOL/L , <sup>Δ</sup> G/L) [73] .....	61
TABULKA Č. 22 – REFERENČNÍ HLADINY KREVNÍCH TUKŮ U TĚHOTNÝCH ŽEN VE TŘETÍM TRIMESTRU (* MMOL/L , <sup>Δ</sup> G/L) [73] .....	62
TABULKA Č. 23 – SOUBOR PACIENTEK A JEJICH ČETNOST V JEDNOTLIVÝCH SKUPINÁCH: ...	68
TABULKA Č. 24 – SOUBOR PACIENTEK, ČETNOST V JEDNOTLIVÝCH SKUPINÁCH A POČTY ODBĚRŮ .....	73

TABULKA Č. 25 – PARAMETRY SOUBORU ZDRAVÝCH TĚHOTNÝCH ŽEN S FYZIOLOGICKOU HYPERLIPIDÉMIÍ A NETĚHOTNÝCH KONTROL (TĚHOTNÁ P.K. SE SUPRAFYZIOLOGICKÝM VZESTUPEM CELKOVÉHO CHOLESTEROLU).....	74
TABULKA Č. 26 – PARAMETRY SOUBORU TĚHOTNÝCH ŽEN S GDM A NETĚHOTNÝCH KONTROL.....	75
TABULKA Č. 27 – PARAMETRY SOUBORU TĚHOTNÝCH S DM 1. TYPU A S FYZIOLOGICKOU HYPERLIPIDÉMIÍ A NETĚHOTNÝCH KONTROL (TĚHOTNÁ B.H. SE SUPRAFYZIOLOGICKÝM VZESTUPEM TRIACYLGLYCEROLŮ).....	76
TABULKA Č. 28 – PARAMETRY SOUBORU TĚHOTNÝCH S METABOLICKÝM SYNDROMEM A NETĚHOTNÝCH KONTROL.....	77
TABULKA Č. 29 – PRŮMĚRNÁ HMOTNOST NAROZENÝCH DĚTÍ V JEDNOTLIVÝCH SKUPINÁCH	78
TABULKA Č. 30 – PLAZMATICKÉ KONCENTRACE LIPIDŮ A LIPOPROTEINŮ U ZDRAVÝCH TĚHOTNÝCH ŽEN V PRŮBĚHU TĚHOTENSTVÍ, PŮL ROKU A 2 ROKY PO PORODU A NETĚHOTNÝCH KONTROL (* MMOL/L, $\Delta$ G/L, $\wedge$ MG/L) .....	80
TABULKA Č. 31 – PLAZMATICKÉ KONCENTRACE LIPIDŮ A LIPOPROTEINŮ U TĚHOTNÝCH ŽEN S GDM V PRŮBĚHU TĚHOTENSTVÍ, PŮL ROKU A 2 ROKY PO PORODU A NETĚHOTNÝCH KONTROL (* MMOL/L). .....	81
TABULKA Č. 32 – PLAZMATICKÉ HLADINY LIPIDŮ A LIPOPROTEINŮ U TĚHOTNÝCH S DM 1. TYPU V PRŮBĚHU TĚHOTENSTVÍ, PŮL ROKU A 2 ROKY PO PORODU A NETĚHOTNÝCH KONTROL (* MMOL/L). .....	82
TABULKA Č. 33 – PLAZMATICKÉ KONCENTRACE LIPIDŮ A LIPOPROTEINŮ U TĚHOTNÝCH ŽEN S METABOLICKÝM SYNDROMEM V PRŮBĚHU TĚHOTENSTVÍ, PŮL ROKU A 2 ROKY PO PORODU A NETĚHOTNÝCH KONTROL (* MMOL/L).....	83
TABULKA Č. 35 – PLAZMATICKÉ HLADINY APOLIPOPROTEINU A-I, APOLIPOPROTEINU B, POMĚR APO B/APO A-I A LIPOPROTEIN(A) (LP(A)) PŮL ROKU PO PORODU U JEDNOTLIVÝCH SKUPIN TĚHOTNÝCH ŽEN A NETĚHOTNÝCH KONTROL (* G/L, $\Delta$ MG/L). HODNOTY APO A-I, APO B A POMĚR APO B/APO A-I JSOU UVEDENY JAKO PRŮMĚR SE SMĚRODATNOU ODCHYLKOU. LP(A) JE UVEDEN JAKO MEDIÁN S MEZIKVARTILOVÝM ROZPĚTÍM.....	95
TABULKA Č. 36 – NEJČASTĚJŠÍ PŘÍČINY SEKUNDÁRNÍCH DYSLIPIDÉMIÍ (DLP) [88].....	129
TABULKA Č. 37 – FARMAKOLOGICKÉ ÚČINKY PROGESTINŮ (ÚČINKY IN VITRO, NĚKTERÉ POTVRZENÉ V POKUSU NA ZVÍŘETI) [16]. .....	132

## Použitá literatura

1. ADAMS, J.; POLSON, D., W.; FRANKS, S.: *Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism*. Br. Med.J. 1986; 293:355-359.
2. ALVAREZ, J., J.; MONTELONGO, A.; IGLESIAS., A. et al.: *Longitudinal study on lipoprotein profile, high density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in women*. J. Lipid.Res. 1996; 37(2):299-308.
3. ANDĚL, M. a kol.: *Diabetes mellitus a další poruchy metabolismu*. 1. vyd. Praha: Galén, 2001. ISBN 80-7262-047-9.
4. ASCARELLI, M., H.; GRIDER, A., R.; HSU, H., W.: *Acute myocardial infarction during pregnancy managed with immediate percutaneous transluminal coronary angioplasty*. Obstet. Gynecol. 1996; 88(4):655-657.
5. AUSTIN, M., A.; BRESLOW, J., L.; HENNEKENS, Ch. et al.: *Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction*. JAMA. 1988; 260(13):1917-1921.
6. AUSTIN, M., A.; EDWARDS, K., L.: *Small, dense low density lipoproteins, the insulin resistance syndrome and noninsulin-dependent diabetes*. Curr. Opin. Lipidol. 1996; 7(3):167-171.
7. AVENELL, A.; BROOM, J.; BROWN, T., J. et al.: *Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement*. Health Technol. Assess. 2004; 8(21):1-182.
8. AZZIZ, R.: *Diagnosis of polycystic ovarian syndrome:the Rotterdam criteria are premature*. J.Clin.Endocrinol. Med. 2006; 91(3):781-785.
9. BARKER, D., J., P.: *Fetal programming of coronary heart disease*. Trends Endokrinol. Metabl. 2002; 13(9):364-368.
10. BARRON, W., M.; LINDHEIMER, M., D.; DAVISON, J., M.: *Medical disorders during pregnancy*. 3 rd. edition. St. Louis: Mosby, Inc., 2000.0-323-00772-4.
11. BEARD, M., C.; FUSTER, V.; ANNEGERS, J., F.: *Reproductive history in women with coronary heart disease*. Am. J. Epidemiol. 1984; 120:108-114.
12. BERAL, V.: *Long term effects of childbearing on health*. J. Epidemiol. Comm. Health. 1985; 39:343-346.

13. BEN-HAROUSH, A.; YOGEV, Y.; HOD, M.: *Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with type 2 diabetes*. Diabet. Med. 2004; 21:103-113.
14. BLÁHA, V.; ČEŠKA, R.; HERBER, O.: *Dyslipidémie. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře*. Praha, Společnost všeobecného lékařství 2009. Dostupné z: <<http://www.svl.cz>>. ISBN 978-80-86998-34-3.
15. BURKE, J., P.; HAFFNER, S., M.; GASKILL, S.P. et al.: *Reversion from type 2 diabetes to nondiabetic status*. Diabetes Care. 1998; 21(8):1266-1270.
16. CATOV, J., M.; WU, C., S.; OLSEN, J. et al.: *Early or recurrent preterm birth and maternal cardiovascular disease risk*. Ann.Epidemiol. 2010; 20(8):604-609.
17. CIBULA, D.; CÍFKOVÁ, R.; FANTA, M. et al.: *Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of polycystic ovary syndrome*. Human Rep. 2000; 15(4):785-789.
18. CIBULA, D.; HENZL, M., R.; ŽIVNÝ, J. a kol.: *Základy gynekologické endokrinologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2002. ISBN 80-247-0236-3.
19. CÍFKOVÁ, R.; ŠKODOVÁ, Z.; LÁNSKÁ, V. a kol.: *Longitudinální trendy celkového a HDL-cholesterolu u reprezentativního vzorku populace České republiky*. Vnitř.Lék. 2000; 46(9):501-505.
20. CONWAY, G., S.; AGRAWAL, R., BETTERIDGE, D., J. et al.: *Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome*. Clin.Endocrinol. 1992; 37(2):119-125.
21. COWAN, N., C.; DE BELDER, M., A.; ROTHMAN, M., T.: *Coronary angioplasty in pregnancy*. Br. Heart. J. 1988; 59:588-592.
22. CORESH, J.; KWITEROVICH, P., O.; SMITH, H.,H. et al.: *Association of plasma triglyceride concentration and LDL particle diameter, density, and chemical composition with premature coronary artery disease in men and women*. J.Lipid. Res.1993; 34(10):1687-1697.
23. CUNDY, T.; GAMBLE, G.; TOWNENDT, K. et al.: *Perinatal mortality in type 2 diabetes mellitus*. Diab. Medicine 2000; 17:33-39.
24. DESLYPERE, J., P.; VAN TRAPPEN, Y.; THIERY, M.: *Influence of parity on plasma lipid levels*. Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1990; 35:1-6.



25. DIAMANTI - KANDARAKIS, E.; SPINA, G.; KOULI, C. et al.: *Increased endothelin -1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86(10):4666-4673.
26. DONÁT, J.; KOHOUTEK, M.; DONÁTOVÁ, N. a kol.: *Hormonální profil syndromu polycystických ovaríí*. Čes. Gynek. 1989; 54:684-688.
27. DUNAIF, A.: *Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis*. Endocr. Rev. 1997; 18(6):774-800.
28. DUNAIF, A.; SCOTT, D.; FINEGOOD, D. et al.: *The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996; 81(9):3299-3306.
29. EDWARDS, K., L., AUSTIN, M., A., NEWMAN, B. et al.: *Multivariate analysis of the insulin resistance syndrome in women*. Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol. 1994; 14:1940-1945.
30. EHRMANN, D., A.; BARNES, R., B.; ROSENFELD, R., L.: *Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome*. Diabet. Care. 1999; 22:141-146.
31. ENQUOBAHRIE, D., A.; WILLIAMS, M., A.; BUTLER, C., L. et al.: *Maternal plasma lipid concentrations in early pregnancy and risk of preeclampsia*. Am. J. Hypertension 2004; 17:574-581.
32. FERIN, M.; JEWELEWICZ, R.; WARREN, M.: *Menstruační cyklus*. 1.vyd. Praha: Grada, 1997. ISBN 80-7169-350-2.
33. GARRY, D.; LEIKIN, E.; FLEISHER, G., A. et al.: *Acute myocardial infarction in pregnancy with subsequent medical and surgical management*. Obstet. Gynecol. 1996; 87:802-804.
34. GODFREY, K., M.; BARKER, D., J.: *Fetal nutrition and adult disease*. Am. J.Clin. Nutr. 2000; 71:1344S-1352S.
35. GUNDERSON, E., R.; LEWIS, C., E.; MURTAUGH, M., A. et al.: *Long-term plasma lipid changes associated with a first birth. The coronary artery risk developments in young adults study*. Am. J. Epidemiol. 2004; 159(11):1028-1039.
36. GRIFFIN, B., A.; CASLAKE, M., J.; YIP, B. et al.: *Rapid isolation of low density lipoprotein (LDL) subfractions from plasma by density gradient ultracentrifugation*. Atherosclerosis. 1990; 83(1):59-67.

37. GRIFFIN, B., A.; FREEMAN, D., J.; TAIT, G., W. et al.: *Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfraction: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk.* Atherosclerosis. 1994; 106(2):241-253.
38. HAFFNER, S., M.: *Do interventions to reduce coronary heart disease reduce the incidence of type 2 diabetes? A possible role for inflammatory factors.* Circulation. 2001; 103(3):346-347.
39. HAFFNER, S. M.; LEHTO, S.; RÖNNEMAA, T. et al.: *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction.* N. Engl. J. Med. 1998; 339(4):229-234.
40. HAPO STUDY COOPERATIVE RESEARCH GROUP.: *Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study. Associations with neonatal anthropometrics.* Diabetes. 2009; 58:453-459.
41. HAPO STUDY COOPERATIVE RESEARCH GROUP.: *Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study: preeclampsia.* Am. J. Obstet. Gynecol. 2010; 202:255-257.
42. HAPO STUDY COOPERATIVE RESEARCH GROUP.: *Special communication. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study.* Inter. J. Gynecol. Obstet. 2002; 78:69-77.
43. HOLLINGSWORTH, D., R.; GRUNDY, S., M.: *Pregnancy-associated hypertriglyceridemia in normal and diabetic women. Differences in insulin-dependent, non-insulin-dependent, and gestational diabetes.* Diabetes. 1982; 31:1092-1097.
44. HOLT, R., I., G.: *The hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes trial: answers but still more questions about the management of gestational diabetes.* Diabet. Med. 2008; 25(9):1013-1014.
45. HOLTE, J., GENNARELLI, G., BERNE, C. et al.: *Elevated ambulatory day-time blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: a sign of pre-hypertensive state?* Hum. Reprod. 1996; 11(1):23-28.
46. IGLESIAS, A.; MONTELONGO, A.; HERRERA, E. et al.: *Changes in cholesteryl ester transfer protein activity during normal gestation and postpartum.* Clin. Biochem. 1994; 27(1):63-68.
47. JIMENEZ, D., M.; POCOTI, M.; CAJAL, J., R. et al.: *Longitudinal study of plasma lipids and lipoprotein cholesterol in normal pregnancy and puerperium.* Gynecol. Obstet. Invest. 1988; 25:158-164.

48. KAREN, I.; SOUČEK, M.; BLÁHA, V. a kol.: *Metabolický syndrom-diagnostika a léčba. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře*. Praha, Společnost všeobecného lékařství 2010. Dostupné z: <<http://www.svl.cz>>. ISBN 978-80-86998-38-1.
49. KENGNE, A., P.; TURNBULL, F.; MAC MAHON, S.: *The Framingham study, diabetes mellitus and cardiovascular disease: turning back the clock*. Prog. Cardiovascular. Dis. 2010; 53(1):45-51.
50. KNOPP, R., H.; BERGELIN, R., O.; WAHL, P., W. et al.: *Population-based lipoprotein lipid references values for pregnant women compared to nonpregnant women classified by sex hormone usage*. Am.J. Obstet.Gynecol. 1982; 143:626-437.
51. KNOWLER, W., C.; NARAYAN, K., M.; HANSON R., L. et al.: *Preventing non-insulin-dependent diabetes*. Diabetes.1995; 44(5):483-488.
52. KORHONEN, S.; HIPPELÄINEN, M.; NISKANEN, L. et al.: *Relationship of the metabolic syndrome and obesity to polycystic ovary syndrome: a controlled, population-based study*. Am. J. Obstet. Gynecol. 2001; 184:289-96.
53. KRAUSS, R., M.: *Dense low density lipoproteins and coronary artery disease*. Am. J. Cardiol. 1995; 75(6):53B-57B.
54. KUKAČKA, J.; ZIKMUNDOVÁ, K.; KOTAŠKA, K. a kol.: *PAPP-A a matrixové metaloproteinázy 3 a 9 u pacientů se smíšenou dyslipoproteinémií*. Klin. Biochem. Metab. 2007; 15(36):85-88.
55. LANDON, M., B.; SPONG, C., Y.; THOM, E. et al.: *A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes*. N.Engl. J. Med. 2009; 361(14):1339-1348.
56. LEBL, J.; PRŮHOVÁ, Š.: *Monogenní diabetes mellitus: od genetiky k léčbě*. Praha: Maxdorf, 2009. ISBN 978-80-7345-193-6.
57. LEGRO, R., S.; KUNSELMAN, A., R.; DODSON, W., C. et al.: *Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women*. J. Clin.Endocrinol. Metab. 1999; 84:165-169.
58. LEIEUX, S.; LEWIS, G., F.; BEN-CHETRIT, A. et al.: *Correction of hyperandrogenemia by laparoscopic ovary cautery in women with polycystic ovarian syndrome is not accompanied by improved insulin sensitivity or lipid-lipoprotein levels*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999; 84:4278-4282.

59. LEWIS, C., E.; FUNKHOUSER, E.; RACZYNSKI, J., M. et al.: *Adverse effect of pregnancy on high density lipoprotein (HDL) cholesterol in young adult women.* Am. J. Epidemiol. 1996; 144(3):247-254.
60. LU, J.; ZHAO, Y.; QIAO, J. et al.: *A follow-up study of women with a history of severe preeclampsia: relationship between metabolic syndrome and preeclampsia.* Chin. Med. J. 2011; 124(5):775-779.
61. MALIK, S.; BUDOFF, M., J.; KATZ, R. et al.: *Impact of subclinical atherosclerosis on cardiovascular disease events in individuals with metabolic syndrome and diabetes: the multi-ethnic study of atherosclerosis.* Diabetes Care. 2011; 34(10):2285-2290.
62. MANTEN, G., T., R.; VOORBIJ, H., A., M.; HAMEETEMAN, T., M. et al.: *Lipoprotein(a) in pregnancy: a critical review of the literature.* Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2005; 122:13-21.
63. MAZURKIEWICZ, J., C.; WATTS, G., F.; WARBURTON, F., G. et al.: *Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins in pregnant non-diabetic patients.* J. Clin. Pathol. 1994; 47:728-731.
64. McFARLANE, S., I.; BANERJI, M.; SOWERS, J., R.: *Insulin resistance and cardiovascular disease.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86(2):713-718.
65. McNAMARA, J., R.; CAMPOS, H.; ORDOVAS, J., M. et al.: *Effect of gender, age, and lipid status on low density lipoprotein subfraction distribution. Results from the Framingham offspring study.* Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol. 1987; 7:483-490.
66. McNAMARA, J., R.; JENNER, J., L.; LI, Z. et al.: *Change in LDL particle size is associated with change in plasma triglyceride concentration.* Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol. 1992; 12(11):1284-1290.
67. McNAMARA, J., R.; SMALL, D., M.; LI, Z. et al.: *Differences in LDL subspecies involve alterations in lipid composition and conformational changes in apolipoprotein B.* J. Lipid.Res. 1996; 37:1924-1935.
68. MEIGS, J., B.; D'AGOSTINO, R., B., Sr.; WILSON, P., W. et al.: *Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham offspring study.* 1997; 46(10):1594-1600.
69. MONTES, A.; WALDEN, C., E.; KNOPP, R.H. et al.: *Physiologic and supraphysiologic increases in lipoprotein lipids and apoproteins in late pregnancy and postpartum. Possible markers for the diagnosis of "prelipemia".* Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1984; 4:407-417.

70. MURRAY, R., K.; GRANNER, D., K.; MAYES, P., A. et al.: *Harperova biochemie*. 4.vyd. Praha: H&H, 2002. ISBN-10: 80-7319-013-3.
71. PARADISI, G.; STEINBERG, H., O.; HEMPFLING, A. et al.: *Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction*. *Circulation*. 2001; 103(10):1410-1415.
72. PELIKÁNOVÁ, T.: *Inzulínová rezistence a metabolický syndrom*. *Interní medicína pro praxi*. 2003; 10:491-495.
73. PIECHOTA, W.; STASZEWSKI, A.: *Reference ranges of lipids and apolipoproteins in pregnancy*. *Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1992; 45:27-35.
74. PIRWANY, I., R.; FLEMING, R.; GREER, I., A. et al.: *Lipids and lipoprotein subfractions in women with PCOS: relationship to metabolic and endocrine parameters*. *Clin. Endocrinol.* 2001; 54:447-453.
75. RACEK, J.: *Oxidované LDL a ateroskleróza*. *Labor aktuell* [online]. 2010, 3:12-15. [cit.17.1.2012]. Dostupné z <<http://www.roche-diagnostics.cz/download/la/0310/OxidovaneLDL.pdf>>. ISSN: 1214-7672.
76. RADER, D., J.; CAIN, W.; ZECH, L., A. et al.: *Variation in lipoprotein(a) concentrations among individuals with the same apolipoprotein(a) isoform is determined by the rate of lipoprotein(a) production*. *J. Clin. Invest.* 1993; 91:443-447.
77. RAJKHOWA, M.; NEARY, R., H.; KRUMPATLA, P. et al.: *Altered composition of high density lipoproteins in women with the polycystic ovary syndrome*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82(10):3389-3394.
78. REAVEN, G., M.: *Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease*. *Diabetes*. 1988; 37(12):1595-1607.
79. REAVEN, G., M.; LITHELL, H.; LANDSBERG, L.: *Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and sympathetic adrenal system*. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334:374-381.
80. ROSLOVÁ, H.: *Současné farmakoterapeutické možnosti metabolického syndromu inzulinové rezistence*. *Remedia*. 2004; 14:307-313.
81. RYMER, J.; CONSTABLE, S.; LUMB, P. et al.: *Serum lipoprotein(a) and apolipoproteins during pregnancy and postpartum in normal women*. *J. Obst. Gynecol.* 2002; 22:256-259.
82. SACK, F., M.; WALSH, B., W.: *Sex hormones and lipoprotein metabolism*. *Curr. Opin. Lipidol.* 1994; 5:236-240.

83. SALONEN, J., T.; NYSSÖNEN, K.; KORPELA, H. et al.: *High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men*. Circulation. 1992; 86:803-811.
84. SATTAR, N.: *The metabolic syndrome: setting the scene. The cons.* Diabetes Vasc. Dis.Res. 2007; 4:S4-S6.
85. SATTAR, N.; CLARK, P.; GREER, I., A. et al.: *Lipoprotein (a) levels in normal pregnancy and in pregnancy complicated with pre-eclampsia*. Atheroscler. 2000; 148:407-411.
86. SATTAR, N.; GAW, A.; PACKARD, C., J. et al.: *The potential pathogenic roles of the aberrant lipoprotein and fatty acid metabolism in pre-eclampsia*. Br. J.Obstet. Gynaecol. 1996; 103(7):614-620.
87. SATTAR, N.; GAW, A.; SCHERBAKOVA, O. et al.: *Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in West of Scotland Coronary Prevention Study*. Circulation. 2003; 108:414-419.
88. SATTAR, N.; GREER, I., A.: *Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening?* BMJ. 2002; 325:157-160.
89. SATTAR, N.; GREER, I., A.; LOUDEN, J. et al.: *Lipoprotein subfraction changes in normal pregnancy: threshold effect of plasma triglyceride on appearance of small, dense low density lipoprotein*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997; 82(8):2483-2491.
90. SHAHABI, S.; SMITH, N., A.; CHANANA, CH. et al.: *Pregnancy-associated myocardial infarction: a report of two cases and review of the literature*. Upsala J. Med. Sci. 2008; 113(3):325-330.
91. SILLIMAN, K.; SHORE, V.; FORTE, T., M.: *Hypertriglyceridaemia during late pregnancy is associated with the formation of small dense low-density lipoproteins and the presence of large buoyant high-density lipoproteins*. Metabolism. 1994; 43(8):1035-1041.
92. SMITH, G., C., S.; PELL, J., P.; WALSH, D.: *Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129 290 births*. Lancet. 2001; 357:2002-2006.
93. Společné doporučení českých odborných společností. *Prevenice ischemické choroby srdeční v dospělém věku*. Cor Vasa. 2005; 47(9):3-14.

94. STEIN, J., H.; ROSENSON, R., S.: *Lipoprotein Lp (a) excess and coronary heart disease*. Arch. Intern. Med. 1997; 157:1170-1176.
95. STEINBERG, D.; PARTHASARATHY, S.; CAREW, T., E. et al.: *Beyond cholesterol: modifications of low density lipoprotein that increase its atherogenicity*. N. Engl.J. Med. 1989; 320(14):915-924.
96. SUN, Q.; MA, J.; RIFAI, N. et al.: *Excessive body iron stores are not associated with risk of coronary heart disease in women*. J. Nutr. 2008; 138:2436-2441.
97. SVAČINA, Š.; OWEN, K. ; BRETŠNAJDEROVÁ, A.: *Syndrom inzulinové rezistence*. 1.vyd. Praha: Triton, 2003. ISBN 80-7254-353-9.
98. SYROVÁTKA, P.; KRAML, P.: *Infekce a ateroskleróza*. Vnitř. Lék. 2007; 53(3):286-291.
99. TALBOTT, E.; CLERICI, A.; BERGA, S., L. et al.: *Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study*. J. Clin. Epidemiol. 1998; 51:415-422.
100. TALBOTT, E.; GUZICK, D.; CLERICI, A. et al.: *Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome*. Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol. 1995; 15:821-826.
101. TAYLOR, A., E.: *Understanding the underlying metabolic abnormalities of polycystic ovary syndrome and their implications*. Am. J. Obstet. Gynecol. 1998; 179 S:94-100.
102. THOMPSON, A., J.; TELFER, J., F.; YOUNG, A. et al.: *Leukocytes infiltrate the myometrium during human parturition: further evidence that labour is an inflammatory process*. Hum. Reprod. 1999; 14(1):229-236.
103. *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)*. Circulation. 2002; 106(25):3143-3421.
104. UTERMANN, G.: *The mysteries of lipoprotein(a)*. Science. 1989; 246:904-910.
105. VAVERKOVÁ, H.; SOŠKA, V.; ROSLOVÁ, H. et al.: *Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu*. Cor Vasa. 2007; 49(3):K73- K86.
106. VINATIER, D.; VIRELIZIER, S.; DEPRET-MOSSER, S. et al.: *Pregnancy after myocardial infarction*. Europ. J. Obstet. Gynecol. Repro. Biol. 1994; 56:89-93.

107. von VERSEN-HOEYNCK, F., M.; HUBEL, C., A.; GALLAHER, M., J. et al.: *Plasma levels of inflammatory markers neopterin, sialic acid and C-reactive protein in pregnancy and preeclampsia*. Am. J. Hypertens. 2009; 22(6):687-692.
108. VRABLÍK, M.; JANOTOVÁ, M.; MOTYKOVÁ, E. et al.: *Endoteliální dysfunkce - první stadium aterosklerózy*. Med. praxi. 2011; 8(3):119-121.
109. VRBÍKOVÁ, J.: *Syndrom polycystických ovarií*. Interní medicína pro praxi. 2003; 11:554-557.
110. VRBÍKOVÁ, J.; CÍFKOVÁ, R.; JIRKOVSKÁ, A. et al.: *Cardiovascular risk factors in young Czech females with polycystic ovary syndrome*. Hum. Reprod. 2003; 18(5):980-984.
111. VRBÍKOVÁ, J.; STÁRKA, L.; VONDRA, K.: *Syndrom polycystických ovarií a inzulínová rezistence*. Diabet. Metabol. Endokrin. Výž. 1998; 1:128-132.
112. WALSH, B., W.; SACKS, F., M.: *Effects of low dose oral contraceptives on very low density and low density lipoprotein metabolism*. J.Clin.Invest.1993; 91(5):2126-2132.
113. WANG, J.; MIMURO, S.; LAHOUD, R. et al.: *Elevated levels of lipoprotein(a) in women with preeclampsia*. Am. J. Obstet. Gynecol. 1998; 178:146-149.
114. WATTS, G., F.; MORTON, K.; JACKSON, P. et al.: *Management of patients with severe hypertriglyceridaemia during pregnancy: report of two cases with familial lipoprotein lipase deficiency*. Br. J. Obstet. Gynecol. 1992; 99:163-166.
115. WILD, S.; PIERPOINT, T.; McKEIGUE, P. et al.: *Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow up: a retrospective cohort study*. Clin. Endocrinol. 2000; 52:595-600.
116. XITA, N.; TSATSOULIS, A.: *Fetal origins of the metabolic syndrome*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2010; 1205:148-155.
117. ZERNECKE, A.; BERNHAGEN, J.; WEBER, CH.: *Macrophage migration inhibitory factor in cardiovascular disease*. Circulation. 2008; 117:1594-1602.
118. ZIMA, T.: *Laboratorní diagnostika*. 2. vyd. Praha: Karolinum, 2007. ISBN 978-80-246-1423-6.
119. ZLATOHLÁVEK, L.; ZÍDKOVÁ, K.; VRÁBLÍK, M.: *Lipoprotein (a)*. Vnitř. Lék. 2007; 53(4):434-440.
120. ŽIVNÝ, J.: *Patofyziologie, diagnostika a léčba syndromu polycystických ovarií*. Moder. Gynek. Porod. 1998; 7:26-45.



## Přílohy

### 1. Ovlivnění hladin krevní tuků některými onemocněními a stavy

K vyloučení nejčastějších sekundárních dyslipidemií (DLP) je žádoucí doplnit některá další vyšetření: AST, ALT, GMT, ALP, glykémii (popř. HbA<sub>1c</sub>), kreatinin, TSH [105,118]. Tabulka č. 36 uvádí nejčastější příčiny sekundárních dyslipidemií.

Tabulka č. 36 – Nejčastější příčiny sekundárních dyslipidemií (DLP) [105]

Endokrinní onemocnění	nedostatečně kompenzovaný diabetes mellitus těhotenství (fyziologická hyperlipoproteinémie) hypotyreóza Cushingův syndrom
Onemocnění ledvin	nefrotický syndrom chronické selhání ledvin (hemodialýza, peritoneální dialýza)
Onemocnění jater	hepatocelulární postižení cholestáza
Nutritivní vlivy	obezita alkoholizmus
Vliv léků	kortikosteroidy imunosupresiva (cyklosporin A) thiazidová diuretika estrogeny, gestageny, androgeny

## **2. Vliv léků na hladiny krevních tuků**

### **2.1. Vliv kortikoidů a imunosupresiv na hladiny krevních tuků**

Glukokortikoidy indukují vzestup hladiny cholesterolu (T-Ch) i triacylglycerolů (Tg). Výrazné zvýšení cholesterolu (LDL-cholesterolu) může indukovat cyklosporin A [105].

### **2.2. Vliv antihypertenziv na hladiny krevních tuků**

Blokátory adrenergických  $\beta$  receptorů s vnitřní sympatomimetickou aktivitou (ISA) mohou zvýšit koncentrace triacylglycerolů (Tg) a snížit HDL-cholesterol (HDL-Ch). Tento efekt je závislý na dávce, malé dávky většinou ke zvýšení krevních lipidů nevedou. Kardioselektivní  $\beta$ -blokátory nemají nepříznivý vliv na lipidové spektrum [80].

Antihypertenziva z řady  $\alpha$ -1 blokátorů mohou mít naopak příznivý vliv na krevní lipidy, protože snižují LDL-cholesterol (LDL-Ch) a triacylglyceroly (Tg) a zvyšují HDL-cholesterol (HDL-Ch) [80].

Diuretika Henleho kličky i thiazidová diuretika mohou způsobit zvýšení koncentrace triacylglycerolů (Tg) i LDL-cholesterolu (LDL-Ch) [80].

### **2.3. Vliv estrogenů a gestagenů na hladiny krevních tuků**

Pro stanovení hladin krevních tuků u zdravých žen mimo těhotenství je rozhodující skutečnost, zda daná pacientka užívá hormonální antikoncepci. Složení preparátu, tj. jeho estrogenní i gestagenní složka ovlivňuje hladiny krevních tuků [18,32,82,112] a jejich výsledný účinek na lipidový metabolismus závisí na jejich vzájemném působení, kdy negativní účinek je vázán na stupeň androgenní aktivity progestinové komponenty [32].

Estrogeny zvyšují hladiny VLDL, triacylglycerolů (Tg) a HDL-cholesterolu (HDL-Ch), především frakce HDL<sub>2</sub> (potlačením aktivity hepatální lipázy). Účinek estrogenů na hladiny plazmatických triacylglycerolů je výsledkem zvýšené produkce VLDL v játrech [112]. Estrogeny snižují LDL-cholesterol (LDL-Ch) [32,112].

Gestageny naopak mohou snižovat HDL-cholesterol (HDL-Ch) a zvyšovat LDL-cholesterol (LDL-Ch) [112] a triacylglyceroly (Tg). V hormonální antikoncepci se užívají syntetické gestageny (progestiny), které se od sebe liší afinitou k androgennímu receptoru a tím i vlivem na hladiny lipidů a lipoproteinů. Čím nižší je afinita k androgennímu receptoru, tím má preparát příznivější efekt na hladiny lipidů

a lipoproteinů [18,32].

První skupina je odvozena od  $17\alpha$ -hydroxyprogesteronu. Jejím zástupcem je medroxyprogesteron-acetát a cyproteronacetát (CPA). Druhý jmenovaný má nejsilnější antiandrogenní efekt.

Základem druhé skupiny je 19-nortestosteron, který vznikl odstraněním metylové skupiny z molekuly testosteronu. Tak vznikly progestiny, které se od sebe liší mírou afinity k androgennímu receptoru.

Deriváty 19-nortestosteronu jsou dále děleny na estrany a gonany. Mezi estrany patří: norethisteron (NES), lynestrenol (LYN) a dienogest (DNG). Zatímco první dva zástupci této skupiny vykazují zachovaný účinek anabolicko-androgenní, afinita dienogestu k androgennímu receptoru je dokonce nižší než afinita přirozeného progesteronu. DNG je jediným estranem s prokázanými antiandrogenními účinky. Antiandrogenní aktivita DNG odpovídá 40% aktivity cyproteron-acetátu [18,32].

Do skupiny gonanů je řazen: levonorgestrel (LNG), jehož androgenní účinek je v pokusech na zvířatech 3x až 5x silnější než účinek NES. Levonorgestrel snižuje hladiny HDL-cholesterolu [18]. Dále mezi gonany patří tzv. progestiny III. generace: desogestrel (DSG), gestoden (GSD), norgestimát (NGM). Tyto gestageny mají minimální androgenní účinek [18,32].

Zvláštní postavení má progestin drospirenon (DRSP), který je odvozen od  $17\alpha$ -spirolaktonu. Od ostatních gestagenů se liší svou afinitou k mineralokortikoidnímu receptoru. Po vazbě na receptor vyvolává DRSP antimineralokortikoidní efekt, jehož důsledkem je zvýšení vylučování sodíku. Antiandrogenní účinek, který odpovídá 30-50% efektu cyproteron-acetátu, vede ke snížení hladiny LDL-cholesterolu, zvýšení hladin HDL-cholesterolu, ale i k významnému zvýšení triacylglycerolů. Tabulka č. 37 uvádí farmakologické účinky progestinů [18,32].

Tabulka č. 37 – Farmakologické účinky progestinů (účinky in vitro, některé potvrzené v pokusu na zvířeti) [18].

progestin	estrog. účinky	antiestrog. účinky	adrogen. účinky	antiand. účinky	glukokor. účinky	antimineral. účinky
progesteron	-	+	-		(+)	+
norethisteron	+	-	++	-	-	-
levonorgestrel	-	+	++	-	-	(+)
3-ketodesogestrel	-	+	(+)	-	(+)	-
gestoden	-	+	+	-	(+)	+
norgestimát	-	+	(+)	-	-	-
17-deacetyl- norgestimát	-	+	(+)	-	(+)	+
dienogest	-	+	-	+	-	-
cyproteron-acetát	-	+	-	++	(+)	-
drospirenon	-	+	-	+	-	++

### **3. Laboratorní stanovení parametrů lipidového metabolismu**

#### **3.1. Stanovení celkového cholesterolu (T-Ch)**

Pokud je stanovován pouze celkový cholesterol, není nutné 9-12 hodin lačnit [105]. Cholesterol je v krevní plazmě transportován jako součást lipoproteinů, z největší části ve frakci LDL, méně v HDL a VLDL. Z tohoto cholesterolu jsou přibližně dvě třetiny esterifikovány vyššími mastnými kyselinami, zbytek je neesterifikován [118]. Vlastnímu stanovení celkového cholesterolu (T-Ch) předchází hydrolýza esterů cholesterolu na volný cholesterol a mastné kyseliny pomocí enzymu cholesterolesterázy. Následuje oxidace neesterifikovaného cholesterolu na 4-cholesten-3-on za současného vzniku peroxidu vodíku v reakci katalyzované cholesteroxidázou. Poslední reakce využívá peroxidu vodíku k oxidační kopulaci 4-aminoantipyrinu a fenolu v přítomnosti dalšího enzymu peroxidázy. Vzniká barevný produkt, jehož absorbance je úměrná množství cholesterolu [118].

Se stoupající koncentrací celkového cholesterolu (T-Ch) se zvyšuje riziko aterosklerózy [3,14,19,93,103,105]. Podle českých a evropských doporučení má být koncentrace celkového cholesterolu < 5,0 mmol/l [14,105].

#### **3.2. Stanovení LDL-cholesterolu (LDL-Ch)**

Koncentraci LDL-cholesterolu lze zjistit nepřímo pomocí výpočtu nebo přímou analýzou [70,118].

##### **3.2.1. Nepřímé stanovení LDL-cholesterolu (LDL-Ch)**

Při nepřímém stanovení LDL-cholesterolu se používá tzv. Friedewaldův vzorec [70,118,105]:

$$\text{LDL-cholesterol} = \text{celkový cholesterol} - \text{HDL-cholesterol} - \text{Tg}/2,2$$

Ten vychází z předpokladu, že cholesterol v séru je obsažen ve frakci HDL, LDL a VLDL. Výpočet vyžaduje měření tří různých analytů – celkového cholesterolu, HDL-cholesterolu a triacylglycerolů. Tím se zvyšuje možnost analytických chyb. Celkový cholesterol a HDL-cholesterol stanovujeme přímo. Zjištění cholesterolu ve VLDL je obtížné. Určujeme ho na základě předpokladu, že molární poměr cholesterolu ve VLDL činí průměrně 45% obsahu celkových triacylglycerolů; potom zlomek  $\text{Tg}/2,2$  představuje cholesterol ve VLDL částicích. Vzorec lze použít pouze za předpokladu,

že hodnota triacylglycerolů není vyšší než 4,5 mmol/l. Protože výpočet zahrnuje koncentraci Tg, musí pacient před odběrem na stanovení LDL-Ch lačnit 9 - 12 hodin [70,118,105].

### **3.2.2. Přímé stanovení LDL-cholesterolu (LDL-Ch)**

Do praxe se postupně zavádí přímé stanovení LDL-cholesterolu homogenními metodami bez nutnosti separačních kroků a centrifugace, jejichž výhodou je možnost automatizace. Zjednodušení analýzy bylo dosaženo použitím různých detergentů a dalších reagentů, které specificky blokují nebo rozpouštějí jednotlivé lipoproteinové frakce.

Pro přímé stanovení LDL-cholesterolu bylo vypracováno několik postupů. Při jednom z postupů je zablokován cholesterol v non-LDL částicích (HDL, VLDL a chylomikrony), jejichž cholesterol se stává nedostupným pro působení enzymů používaných k jeho stanovení. V neblokovaných LDL částicích je po uvolnění stanoven cholesterol enzymovou metodou popsanou u celkového cholesterolu pomocí reakcí cholestetolesterázy, cholesteroxidázy a peroxidázy. Při velmi vysokých hodnotách Tg (obvykle > 12 mmol/l) nedává ani přímé stanovení LDL-cholesterolu správné výsledky [118].

Hodnoty LDL-cholesterolu byly v naší práci získány přímým měřením. Použít lze vzorky po lačnění i bez něj, výsledky vzorků bez lačnění jsou poněkud nižší [118].

Zvýšená koncentrace LDL-cholesterolu se významně podílí na rozvoji aterosklerózy. Podle současných českých a evropských doporučení se má cílová hodnota pro LDL-Ch pro populaci obecně pohybovat pod 3 mmol/l [93,103,105]. Pro pacienty s přidruženými riziky jsou tyto hodnoty nižší [93,103,105]. Je třeba zdůraznit, že současné doporučené cílové hodnoty pro LDL-Ch byly získány na základě výsledků intervenčních studií, ve kterých byl LDL-Ch stanoven vždy výpočtem, nikoliv přímým měřením [105].

### **3.3. Stanovení HDL-cholesterolu (HDL-Ch)**

Pro přímé stanovení HDL-cholesterolu se používá podobně jako u přímého stanovení LDL-Ch homogenních metod bez precipitace a centrifugace. V prvním kroku jsou blokovány všechny non-HDL částice (VLDL, LDL, chylomikrony). Zablokováním non-HDL částic se znemožní reakce v nich obsaženého cholesterolu

s enzymy používanými k jeho stanovení. Blokace může být dosaženo imunoinhibicí pomocí protilátek namířených proti apo B, který je součástí VLDL, LDL i chylomikronů. Protilátky vytvářejí s non-HDL nerozpustné imunokomplexy. Nebo je možné k blokaci použít polyanionty a polymery, které se selektivně adsorbují na povrch non-HDL lipoproteinů. Ty jsou potom chráněny vůči detergentům, které uvolňují cholesterol obsažený pouze v HDL částicích. V dalším kroku detergent rozpustí HDL částice a pomocí enzymů cholesterolesterázy, cholesteroxidázy a peroxidázy je měřen cholesterol stejným způsobem jako při stanovení celkového cholesterolu, tj. pomocí enzymů. Při stanovení HDL-cholesterolu v naší práci byl k blokaci non-HDL částic využit dextran sulfát v přítomnosti magnézia sulfátu.

Pokud je stanovován pouze HDL-Ch, není nutné 9 - 12 hodin lačnit [118,105]. Doporučené hodnoty HDL-Ch jsou u žen  $> 1,2$  mmol/l. Zvýšený HDL-cholesterol je považován za „negativní rizikový faktor“ rozvoje aterosklerózy, kdy se při hodnotách  $> 1,6$  mmol/l riziko kardiovaskulárního onemocnění (KVO) snižuje [103,105]. Nízký HDL-cholesterol je průvodním jevem metabolického syndromu [3,48,72,80,97], nízké tělesné aktivity, DM 2. typu a kouření cigaret [80,105].

### **3.4. Stanovení triacylglycerolů (Tg)**

Využívá několika enzymových reakcí. Lipoproteinová lipáza (LPL) katalyzuje hydrolýzu triacylglycerolů na glycerol a mastné kyseliny. Uvolněný glycerol se převádí působením glycerolkinázy v přítomnosti ATP na glycerol-3-fosfát, který je pomocí glycerol-3-fosfát oxidázy oxidován na dihydroxyacetonfosfát. Současně vzniklý peroxid vodíku je využíván v další reakci katalyzované peroxidázou: k oxidační kopulaci 4-aminoantipyrinu s derivátem fenolu. Vzniká chinoniminové barvivo, jehož absorbance se odečítá [118].

Koncentrace triacylglycerolů se zvyšuje během dvou hodin po jídle a maxima dosahuje za 4 - 6 hodin [118], proto musí být krev na stanovení triacylglycerolů odebírána po dvanácti až čtrnácti hodinách lačnění [105].

Zvýšená koncentrace triacylglycerolů je nezávislým rizikovým faktorem aterosklerózy [3,48,72,80,103,105]. Česká a evropská doporučení považují za normální koncentraci triacylglycerolů v séru hodnotu  $< 1,7$  mmol/l [105].

### **3.5. Stanovení apolipoproteinu B (apo B)**

Stanovení apolipoproteinu B imunoturbidimetrickou metodou je založeno

na reakci tohoto proteinu se specifickou protilátkou proti lidskému apolipoproteinu B. Vznikající imunokomplexy způsobují růst zákalu, který je přímo úměrný koncentraci apolipoproteinu B ve vzorku a lze jej změřit turbidimetricky při 340 nm. Optické detekční systémy zde měří intenzitu světla prošlého v přímém směru jako u klasické fotometrie. Světlo, které prochází zakaleným roztokem, je rozptylováno na rozdíl od roztoku, kde neproběhla žádná imunochemická reakce. Stupeň zákalu je v oblasti nadbytku protilátky úměrný koncentraci antigenu. Před analýzou lze vzorek skladovat týden při (+2 až +8) °C nebo 3 měsíce při –20 °C [118].

Apolipoprotein B je ze všech běžně stanovovaných lipidových parametrů nejpresnějším ukazatelem rizika kardiovaskulárního onemocnění [14,105], neboť nás informuje o počtu aterogenních částic (všechny hlavní aterogenní lipoproteinové částice obsahují jednu molekulu apo B-100, ale různé množství cholesterolu). Zvláště cenný je tento ukazatel u pacientů s hypertriglyceridemií, s diabetes mellitus, s metabolickým syndromem a všude tam, kde lze předpokládat přítomnost malých denzních LDL (LDL III), které jsou nejvíce aterogenní [3,6,14,22,65,72,97]. Koncentrace apo B > 1,2 g/l je známkou výrazně zvýšeného rizika kardiovaskulárního onemocnění (KVO) [14,105] a v nejvyšším riziku jsou pak nemocní, kteří mají apo B nad 1,2 g/l a Tg nad 1,5 mmol/l [14,105]. Stanovení apo B je běžně dostupné na většině pracovišť a nevyžaduje vyšetření nalačno a je možné ho stanovit i při zvýšené koncentraci Tg až asi do 10 mmol/l [14,70,105]. Nevýhodou je významně vyšší cena oproti stanovení celkového cholesterolu (T-Ch) a triacylglycerolů (Tg), která je ale vyvážena přesnějším odhadem rizika [14,105].

Referenční hodnoty pro apo-B uváděné laboratoří PKN, a.s.: 0,5 - 1,0 g/l.

### **3.6. Stanovení apolipoproteinu A-I (apo A-I)**

Výsledek měření udává, kolik je v krvi lipoproteinových částic, nesoucích na svém povrchu apolipoprotein A-I (chylomikra, HDL). Není-li sérum silně chylózní, je počet chylomiker zcela zanedbatelný ve srovnání s počtem HDL. Výsledek koreluje velmi dobře s koncentrací HDL-cholesterolu a většinou nepřináší žádnou novou informaci [70].

Stanovení je prováděno imunoturbidimetrickými metodami a využívá různých protilátek, které se mohou lišit svou vazebností na apolipoprotein A-I, a výsledky mezi jednotlivými laboratořemi proto nejsou srovnatelné [118].



Naše laboratoř využívá ke stanovení apo A-I protilátky získané imunizací ovcí. Referenční hodnoty uváděné laboratoří PKN, a.s.: 1,1 - 1,9 g/l.

### **3.7. Stanovení lipoproteinu(a), Lp(a)**

Zvýšená hodnota Lp(a) zvyšuje riziko vzniku trombu na aterosklerotickém plátu [3, 94,104]. Hodnoty lipoproteinu(a) se v průběhu času významněji nemění, a stačilo by proto teoreticky jedno vyšetření [76,104]. Na druhé straně je nutno zdůraznit, že měření koncentrace lipoproteinu(a) není standardizováno a různé metody stanovení mohou poskytovat rozdílné výsledky [118]. Je to dáno především vysokým polymorfismem a následnou variabilitou ve velikosti Lp(a), resp. apo(a) a tím i různou vazebností na použité protilátky [118]. V této disertační práci bylo k měření hladin Lp(a) využito částicemi zesílené imunoturbidimetrické stanovení. Lidský lipoprotein(a) aglutinuje s latexovými částicemi potaženými protilátkami proti Lp(a). Precipitát je stanoven turbidimetricky při 552nm. Za rizikové jsou obvykle považovány hodnoty Lp(a) > 300 mg/l [94,104,105]. Koncentraci Lp(a) nelze ovlivnit běžnými hypolipidemiky [105].

Naše laboratoř udává horní hranici pro Lp(a): 300 mg/l.

### **3.8. Odvozené parametry lipidového metabolismu**

Cílem těchto výpočtů je zpřesnit stanovení rizika [14], které vyplývá z naměřených hodnot krevních lipidů. Jedná se o aterogenní index, non-HDL-cholesterol a poměr apo B/apo A-I [70].

#### **3.8.1. Aterogenní index**

Z výše uvedených naměřených hodnot lze počítat různé aterogenní indexy [70].

Doporučován je:

$$AI = \frac{\text{celkový cholesterol} - \text{HDL-cholesterol}}{\text{HDL-cholesterol}}$$

Tento index zohledňuje fakt, že zvýšení HDL-cholesterolu (HDL-Ch) je „negativním rizikovým faktorem“ snižujícím riziko ICHS [105]. Současné zvýšení celkového cholesterolu (T-Ch) i HDL cholesterolu (HDL-Ch) nemusí riziko ICHS

zvyšovat. Doporučená hodnota aterogenního indexu je  $< 3,0$ .

### **3.8.2. Non-HDL-cholesterol**

Jedná se o cholesterol obsažený v potencionálně aterogenních lipoproteinových částicích (LDL, IDL, VLDL, chylomikronové zbytky) [118].

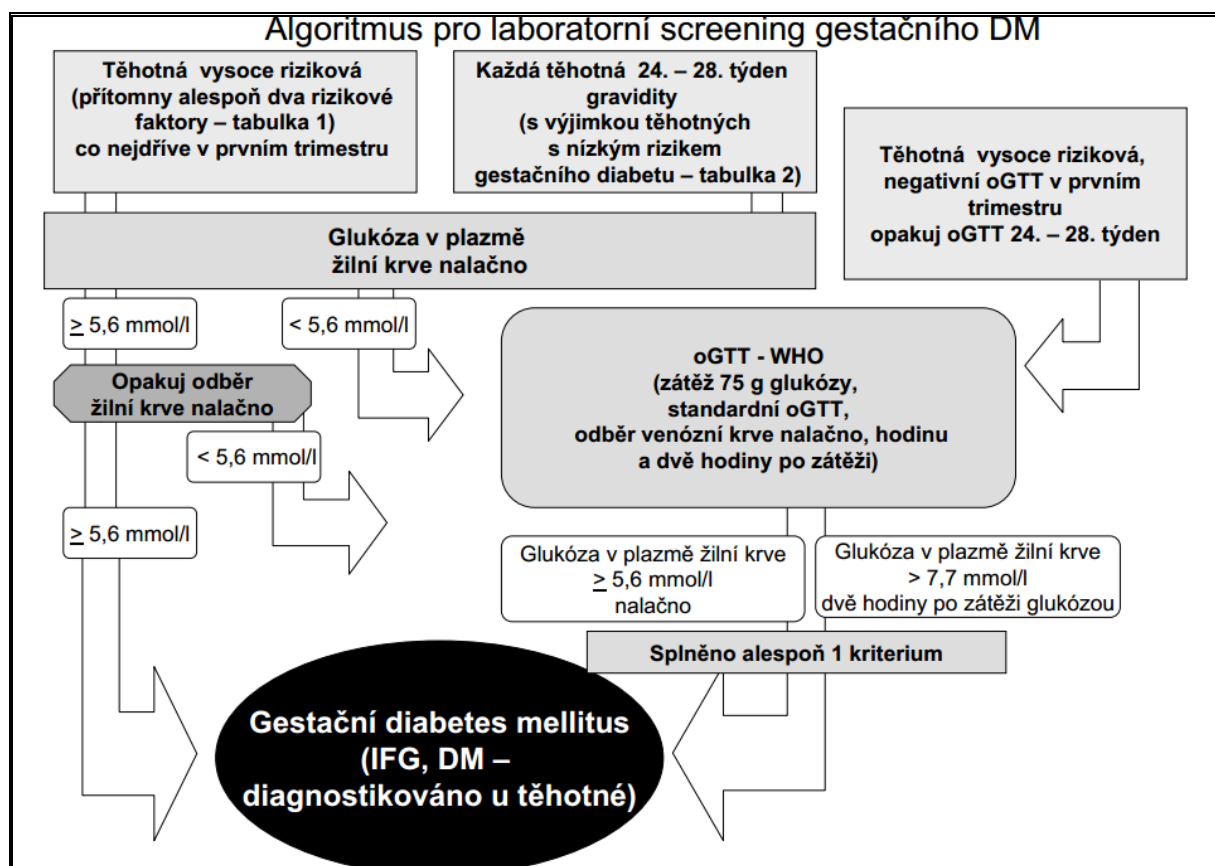
$$\begin{aligned} \text{non-HDL-cholesterol (mmol/l)} &= \\ &= \text{celkový cholesterol (mmol/l)} - \text{HDL-cholesterol (mmol/l)} \end{aligned}$$

Je užíván k odhadu rizika aterosklerózy v případech zvýšených triacylglycerolů (Tg), kdy není možno vypočítat koncentraci LDL-cholesterolu (LDL-Ch) [70,118]. Doporučená hodnota je  $< 3,8$  mmol/l.

### **3.8.3. Poměr apo B/apo A-I**

Tento poměr nejlépe ze všech lipidových parametrů komplexně odráží poměr počtu i kvalitu aterogenních a antiaterogenních částic a má nejvyšší prediktivní hodnotu z hlediska rizika kardiovaskulárního onemocnění (KVO) [14,105]. Poměr apo B/apo A-I nejlépe vyjadřuje „rovnováhu cholesterolu“ v organismu a je nejlepším vodítkem pro zhodnocení rizika. Z prospektivních i intervenčních studií z nedávné doby byly získány hodnoty tohoto poměru odpovídající 25., 50. a 75. percentilu, které by mohly sloužit jako cílové hodnoty pro osoby ve vysokém, středním a nízkém riziku. Pro ženy jsou vhodné hodnoty o 0,1 nižší než u mužů, tedy 0,5 - 0,6 - 0,8. Cílová hodnota, která se uvádí pro ženy v nízkém riziku KVO, je tedy 0,8 [105].

#### 4. Kritéria positivity o-GTT se 75g glukózy dle ČDS



##### 4.1. Rozdělení těhotných žen do 3 skupin podle rizika gestačního diabetu mellitu (GDM)

1. Skupina s nízkým rizikem vzniku GDM (musí splňovat všechny body):
  - a) Mladší 25 let
  - b) BMI pod 25 kg/m<sup>2</sup>
  - c) Bez výskytu DM v rodinné anamnéze
  - d) Bez výskytu DM v osobní anamnéze
  - e) Bez porodnických komplikací (makrosomie plodu, diabetická fetopatie, polyhydramnion, narození mrtvého plodu, potraty, hypertenze, preeklampsie v předchozích těhotenstvích)
2. Skupina se středním rizikem (nesplňuje jeden z výše uvedených bodů)
3. Skupina s vysokým rizikem (nesplňuje dva a více z výše uvedených bodů)